

ANNÉE 1939

THÈSE

164^{N°}

POUR LE

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Igor BORMAN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Mars 1905, à Saint-Petersbourg

**Contribution à l'étude
d'un principe anti-anémique
extrait des globules rouges
des bovidés**

Président : M. P. HARVIER, Professeur

IMPRIMERIE M. BOIVENT
126, Avenue de Fontainebleau
KREMLIN-BICÊTRE (Seine)

1939

167

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Igor BORMAN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 Mars 1905, à Saint-Petersbourg

Contribution à l'étude d'un principe anti-anémique extrait des globules rouges des bovidés

Président : M. P. HARVIER, Professeur

IMPRIMERIE M. BOIVENT
126, Avenue de Fontainebleau
KREMLIN-BICÊTRE (Seine)

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPR.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
	SANNIE
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'AJLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
MM J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-RADOT	
SEZARY	

MM	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
METZGER	
BROCQ	} Clinique obstétricale.
ECALLE	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*Je dédie cette Thèse à ma femme,
qui fût l'inspiratrice de ma car-
rière médicale, qu'elle a rendue
possible par sa patience infinie et
son grand dévouement.*

A MA MERE ET MON PERE

*En témoignage de mon profond
amour filial et de ma reconnais-
sance pour tout ce qu'ils ont fait
pour moi, malgré les difficultés
que la vie ne leur a pas épargnées.*

A MA BELLE-MERE

*En respectueux hommage pour la
sympathie si affectueusement ac-
tive qu'elle m'a toujours témoignée.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER

*Professeur de Thérapeutique à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.*

*en témoignage de notre infinie
reconnaissance pour le grand hon-
neur qu'il a bien voulu nous faire
en acceptant la Présidence de cette
Thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

En témoignage de ma reconnaissance.

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BASSET.

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER.

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR JANET.

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MEE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYK.

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ECALLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR TREMOLIERES.

A MES CONFÉRENCIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS BERNARD-GRIFFITHS
BARRAYA, FAUVERT, BARDIN, LEURET ET
BENAERTS

A MONSIEUR GEORGES WELLER,

*Dont la bienveillance nous a
permis d'effectuer ce travail.*

Tous nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. KEPINOV,

*En admiration de son œuvre
magistrale, qui nous a constam-
ment éclairé dans nos efforts.*

INTRODUCTION

La Thérapeutique des états anémiques a subi ces dernières années une véritable révolution avec l'avènement d'une médication biologique efficace.

Pendant longtemps, en effet, devant l'échec persistant des diverses thérapeutiques biologiques proposées on s'est contenté d'administrer aux malades anémiés du fer sous toutes ses formes.

Or, si cette médication était pleinement justifiée et logique dans certains états carencés en fer comme l'oligosiderhémie de l'enfant, où elle donne encore sa pleine mesure, elle était nettement insuffisante dans les hypoglobulies cryptogénétiques et hyperchromes de l'adulte et notamment dans la maladie de Biermer.

Dans ces états, ce qui semblait manquer à l'organisme défaillant, ce n'était pas tant les éléments constitutifs des globules rouges, que l'aptitude à édifier des hématies nouvelles.

On assistait là à une sorte d'inhibition des organes sanguiformateurs.

Les méthodes de Whipple, puis de Castle sont venues, après bien des essais de thérapeutiques biologiques les plus diverses, combler cette lacune.

Purement empiriques, leur efficacité a cependant changé du tout au tout le pronostic des anémies graves.

Il était cependant étrange de constater que le foie cru ou les extraits de la glande hépatique arrivaient à influencer heureusement les anémies, alors que le sang ou les divers extraits que l'on avait réussi à en tirer jusqu'à ce jour n'avaient aucune action.

Nous avons voulu reprendre cette question de la thérapeutique des anémies par un extrait globulaire en nous basant sur les travaux existants sur le pouvoir hématopoïétique du sang.

Aussi, après avoir jeté un coup d'œil sur la thérapeutique biologique des anémies telle qu'elle a été conçue à diverses époques, étudierons-nous tant au point de vue expérimental que clinique, les résultats que nous avons obtenus avec un nouvel extrait globulaire, dont nous discuterons ensuite les défauts et les qualités.

PREMIERE PARTIE

LES DIVERS TRAITEMENTS BIOLOGIQUES DES ETATS ANÉMIQUES

I

LE TRAITEMENT DES ANEMIES PAR LE SANG TOTAL

Vieille comme le monde, cette thérapeutique semble avoir eu son origine dans l'idée qui identifie le sang à la force, idée qui conserve encore toute sa valeur en dehors du corps médical.

A la fin du siècle dernier et au commencement du vingtième, divers auteurs, tels que Butcher et Jaeger aux Etats-Unis, Engel, Hofmeister, Groh, Rosenstein et Zaitchek en Allemagne, Fiorelli, Padova et Nosotti, Pavesi et Trevisan en Italie, Leiblinger en Autriche, Morner en Suède et Rimaud en France s'occupent de l'hémothérapie par voie buccale, tant au point de vue sang naturel que de préparations à base de sang et contribuent à donner à cette médication une certaine vogue.

Les abattoirs de certaines villes distribuent même du sang frais de bovidés (il n'y a pas si longtemps de cela !) à l'usage des malades anémiés, dont une grande majorité, il est vrai, est représentée par les tuberculeux.

Peu à peu cependant une réaction se produit.

On s'aperçoit que le sang ainsi administré est non seulement inutile, car non assimilable, mais souvent même nuisible.

De nos jours ce mode de traitement des anémiés, aussi spectaculaire que peu efficace, est, grâce aux travaux modernes, complètement et sans doute définitivement abandonné.

II

LE TRAITEMENT DES ANEMIES PAR L'HEMOGLOBINE

L'idée d'employer cette forme biologique du fer qu'est l'hémoglobine pouvait paraître très juste.

Cette forme d'opothérapie globulaire fut employée, en effet, très tôt, mais les résultats cliniques n'ont jamais répondu à la théorie.

Matière albuminoïde, l'hémoglobine n'est que difficilement attaquable par les sucs digestifs et le fer qu'elle contient ne parvient pas dans le sang à l'état ionisé nécessaire à son utilisation.

Les travaux de Fontès et Thivolle ont définitivement démontré l'inutilité de l'hémoglobine comme hématopoïétique.

D'ailleurs, ici la clinique avait devancé l'expérimentation : ne sommes-nous pas habitués à rechercher l'hémoglobine dans les selles des malades dont le tube digestif est atteint d'une lésion hémorragique ?

III

LA MÉDICATION PAR LES SÉRUMS

HÉMATOPOIÉTIQUES

Les échecs successifs en tant qu'anti-anémiques du sang total et de l'hémoglobine ont orienté les chercheurs vers l'autre partie du tissu sanguin, son stroma liquide, le sérum.

Les travaux de Carnot et Mlle Deflandre ont démontré l'efficacité certaine du sérum des animaux soumis à des spoliations sanguines répétées.

Malgré cette efficacité, la médication sérique comporte des défauts qui rendent son emploi peu recommandable.

La sensibilisation au sérum de l'animal donneur reste toujours à craindre et les accidents sériques ont, en effet, été assez fréquents mais, en général, sans gravité.

On pourrait également reprocher aux sérums anti-anémiques d'exciter le fonctionnement des organes hématopoïétiques sans leur apporter aucun des éléments nécessaires à la formation d'érythrocytes nouveaux.

Malgré ces défauts et jusqu'à l'avènement de l'hépatothérapie, le sérum anti-anémique est resté pendant longtemps la médication la plus efficace des anémies.

IV

LA ZOMOTHÉRAPIE EN TANT QUE MÉDICATION BIOLOGIQUE ANTIANÉMIQUE

Etudiée surtout dans la Tuberculose pulmonaire, la zomothérapie peut cependant être considérée aussi comme médication anti-anémique.

Elle a été l'objet de nombreux travaux en tant que hématopoïétique. Citons parmi les auteurs : Cheinisse, Josias et Roux, Raisonnier et surtout Charles Richet et Héricourt, qui lui ont consacré des travaux nombreux et bien documentés.

Au début de ce siècle, la Zomothérapie a connu une certaine vogue.

Administrée d'abord sous forme de viande de bœuf crue hachée, puis de jus de viande, enfin d'extraits liquides ou secs, la Zomothérapie aurait eu une certaine action favorable sur la régénération sanguine.

Mais n'apportait-elle pas tout simplement à l'organisme l'hémoglobine musculaire ? Il n'y avait aucune raison d'espérer que cette hémoglobine agirait mieux que l'autre.

Il semble bien, comme le conclut d'ailleurs Charles Richet lui-même, que la Zomothérapie n'est en définitive qu'une simple suralimentation.

V

**TRAITEMENT DES ANEMIES
PAR LA MOELLE OSSEUSE**

De très nombreux auteurs ont étudié la question depuis que les traitements biologiques sont entrés dans la pratique.

Parmi ceux dont les travaux présentent le plus d'intérêt nous trouvons Fraser, Mann et Barrs en Angleterre, Pease, Robinson, Watkins, Doan, Moore et Ross en Amérique.

L'Ecole italienne y contribue avec Parenti et Barbieri.

En France, Charrin et Chassevant étudient l'action de cette médication dès 1897.

Plus récemment, Chalier l'essaye dans les anémies graves et Vaquez et Aubertin signalent quelques améliorations dans les anémies d'intensité moyenne.

Les extraits de moelle osseuse s'administrent soit par voie buccale sous forme de poudre ou mieux de moelle rouge fraîche d'animaux jeunes, soit (Schretzenmayer) par voie parentérale.

Elle a une certaine action excitatrice sur les organes hématopoïétiques, son efficacité semble être très moyenne.

Retenons-en cependant le fait que puisque l'on trouve un certain pouvoir excitateur à la moelle osseuse on doit retrouver le même pouvoir dans toute la lignée de cellules qui en descend et notamment dans les érythrocytes dont nous nous occupons plus loin.

Si cette médication ne s'est pas montrée plus active, ne peut-on pas supposer que c'est parce qu'elle était administrée le plus souvent par voie buccale, en petites quantités et peu purifiée.

VI

SUBSTANCES QUI SE SONT MONTRÉES

HÉMATOGÈNES

DANS CERTAINS CAS PARTICULIERS

Il nous a paru intéressant de citer, tout au moins, certaines substances qui ne sont pas hématopoïétiques, à proprement parler, mais dont le manque peut déterminer un certain degré d'anémie.

Certains auteurs, dont M. le Professeur Léon Binet, en collaboration avec M. V. Strumza, ont étudié la régénération sanguine chez le chien, en employant la méthode des soustractions sanguines de Whipple et se sont efforcés de déterminer l'influence sur la production de l'hémoglobine et des globules rouges de diverses substances, parmi lesquelles le fer, per os et par voie parentérale, le cuivre, l'association de ces deux métaux, la Vitamine A, le lait et surtout le carotène ont particulièrement retenu leur attention.

M. V. Strumza conclut qu'un état anémique peut être dû au manque de certaines substances et de soleil, même si le régime est équilibré et permet l'accroissement pondéral.

En étudiant comparativement la chlorophylle et le carotène, les auteurs remarquent que si la chlorophylle a une action favorable sur l'augmentation de l'hémoglobine, le carotène administré à un chien anémié accélère sensiblement la fabrication des hématies.

Chose curieuse, la Vitamine A pure s'est montrée beaucoup moins active que le carotène.

M. Léon Binet, en collaboration avec Strumza, se basant sur les travaux de E. Burgi, P. Fontès et L. Thivolle, sur ceux de P. Chevallier et A. Sevaux, insiste sur la valeur de la médication cuprique dans les anémies graves — celle-ci est aujourd'hui entrée dans la pratique.

Enfin, les auteurs ont voulu se rendre compte de la valeur de l'expérience de H. D. Pease sur le pouvoir anti-anémique de l'huître qui a la faculté de sélectionner et d'emmagasiner diverses substances minérales et organiques utiles à l'hématopoïèse telles que les sels minéraux et les vitamines.

Cette action, semble se manifester surtout sur la production de l'hémoglobine et parallèlement les auteurs ont constaté une augmentation considérable du poids de l'animal.

Il nous semble que ce travail serait incomplet si nous ne disions un mot des recherches qui ont été faites sur le pouvoir anti-anémique de diverses glandes endocrines.

Parmi celles-ci, c'est surtout la thyroïde qui a attiré l'attention. Déjà S. Bell l'avait essayée chez des malades neurasthéniques présentant une hypoglobulie et noté ses effets sur les éléments figurés du sang et l'hémoglobine.

Son étude a été reprise tout récemment (1936) dans un travail de S. A. Holboll qui l'étudia dans les anémies myxoedémateuses.

En janvier 1938 enfin, J. C. Sharpe et J. D. Bisgard étudient ses effets chez le même genre de malades comparativement à l'huile de foie de morue et la médication martiale.

Paul Savy, dans son traité de Thérapeutique Clinique, revient sur ce sujet en ces termes :

« L'Opothérapie Thyroïdienne devrait être prescrite en vertu du fait que les animaux thyroïdectomisés perdent 30 % de leurs hématies et que l'anémie

se rencontre fréquemment chez les myxoedémateux.

Effectivement, cette anémie qui accompagne le myxoedème cède à la médication thyroïdienne. Celle-ci peut donc être utilisée lorsque au cours d'une anémie mal déterminée, certains symptômes feront soupçonner une carence de la thyroxine, que confirmera l'abaissement du métabolisme basal.

Toutefois, en ce qui concerne l'anémie pernicieuse Cushmann et Bachmann, ayant constaté que le métabolisme basal est généralement augmenté dans cette affection, rejettent l'opothérapie thyroïdienne ».

En ce qui concerne notre expérience personnelle, nous reproduisons plus loin une observation d'opothérapie thyroïdienne chez une femme anémiée et obèse chez laquelle un ralentissement de la fonction thyroïdienne pouvait être soupçonné.

Le résultat a été entièrement défavorable.

VII

ACTION HÉMATOPOIETIQUE DE CERTAINS ACIDES AMINÉS

On sait depuis longtemps qu'il y a des acides aminés dont l'organisme est incapable d'effectuer la synthèse et qui doivent lui être fournis par l'alimentation.

Si le régime ne contient pas une proportion suffisante de Tryptophane et Histidine, ou si une digestion insuffisante n'arrive pas à désintégrer assez complètement les matières protéiques, des troubles graves en résultent pour l'économie, qui se manifestent surtout par une perte de poids et par un ralentissement, qui peut être considérable, de l'hématogénèse.

En 1930, Fontès et Thivolle ont émis une hypothèse qui a été en grande partie vérifiée depuis. L'achlorhydrie et l'achylie de la maladie de Biermer sont bien connues. Cette absence de défenses de l'organisme entraîne une pullulation de germes dans le tube digestif qui empêche les premières étapes de la digestion des matières albuminoïdes.

La peptonisation est ainsi supprimée et les sucs pancréatique et intestinal n'ont que peu d'action sur les trop grosses molécules auxquelles ils doivent s'attaquer.

La digestion s'arrête ainsi au stade de polypeptide d'assimilation malaisée, ou bien la pullulation des germes nuisibles détruit les acides aminés si la désintégration a été poussée jusqu'à ce stade.

Fontès et Thivolle ont réussi à vérifier ces points. Ces auteurs ont même prouvé que les extraits hé-

patiques agissaient en raison directe de leur richesse en tryptophane et histidine.

Ces acides ne possèdent aucune toxicité et peuvent être facilement administrés par voie parentérale.

Des doses de 1 gr. 10 de tryptophane et de 0 fr. 20 d'histidine ont permis d'obtenir des succès remarquables.

Fontès et Thivolle, en montrant que ces acides aminés étaient indispensables à l'organisme pour que l'hématogénèse puisse s'effectuer, ont réussi à établir une relation pondérale entre le Tryptophane et l'Histidine d'une part et l'Hémoglobine de l'autre: il faut 1 gr. de Tryptophane et 2 gr. d'Histidine pour engendrer 20 gr. d'Hémoglobine.

Les auteurs en concluent que ces substances ont ainsi un rôle d'apport et non d'excitation de l'hématopoïèse, mais la pratique montre que l'organisme, à mesure qu'il fabrique de l'Hémoglobine, augmente aussi le nombre de ses globules rouges.

L'Histidine et le Tryptophane pourraient parfaitement être administrés par voie buccale car il ne sont pas détruits par les sucs digestifs. Nous avons vu qu'il n'en est plus de même dans un organisme dont le tube digestif est envahi par une flore anormale.

Jusqu'ici cependant ils ont surtout été employés en injections et l'on peut croire que ce mode d'administration coûteux, ajouté au prix de revient de la médication elle-même, a empêché la généralisation de cette thérapeutique, malgré son efficacité.

D'après Zaepffel, la méthode de Seyderhelm (*v. plus bas*) ferait apparaître une certaine quantité d'acides aminés hématogènes dans le sang irradié, d'où son pouvoir hématopoïétique.

. VIII

L'HÉPATOTHERAPIE DES ANÉMIES

Récemment, en 1920, Whipple, Hooper et Robscheit Robbins publiaient divers travaux sur les régimes amenant une réparation sanguine rapide chez les chiens anémiés par la saignée.

La conclusion très nette de ces travaux était que le foie frais était susceptible d'accélérer singulièrement cette régénération.

En 1926, Minot, Murphy, Fitz et Monroe appliquaient la méthode de Whipple en clinique. Les résultats furent remarquables et méritèrent à cette Thérapeutique une faveur justifiée.

L'administration de foie cru frais rencontre cependant certaines difficultés — d'abord pour être efficace le foie doit être administré en grandes quantités : 160 à 300 gr. chez un chien de 10 kg., donc au moins 300 à 500 gr. chez l'homme dans les anémies aiguës graves.

Pris en cette quantité le foie de veau est difficile à faire accepter à certains malades et même chez ceux qui l'acceptent bien au début, il manque rarement de provoquer un dégoût profond au bout de peu de temps. Citons en outre les difficultés que l'on rencontre toujours quand il s'agit d'administrer pendant quelque temps une substance animale fraîche et essentiellement périssable.

Très vite donc, l'idée de remplacer le foie de veau cru par des extraits, prit naissance, extraits contenant les principes actifs de l'organe mais ne présentant pas ses inconvénients ni au point de vue administration, ni au point de vue conservation.

Cohn et Minot d'une part, Gausslein de l'autre

s'attaquèrent à ce problème en examinant les divers produits d'extraction de la glande hépatique.

Le résultat de ces recherches fut l'extrait désalbuminé et délipoidé de la glande hépatique qui nous est familier.

Ces extraits constituent aujourd'hui la médication classique de l'anémie et l'on peut dire que depuis leur avènement le pronostic de la maladie de Biermer a été changé entièrement.

Cependant le principe anti-anémique que contient aussi bien le foie lui-même que les extraits que l'on en obtient, malgré une purification de plus en plus poussée, est resté jusqu'à présent inconnu.

Ce principe, dont Whipple fut le premier à soupçonner l'existence, existerait, d'après cet auteur lui-même, dans d'autres tissus. N'est-il pas logique de prévoir son existence dans le tissu sanguin lui-même, dans lequel, malgré les difficultés, on arrive à l'isoler et à le purifier d'une façon infiniment plus poussée qu'en partant de la glande hépatique.

Enfin, d'après un travail récent de Chevallier les extraits hépatiques n'auraient leur réelle efficacité que par la voie parentérale, leur pouvoir, sans doute à cause de la purification incomplète, est très variable et leur prix de revient élevé à cause de la cherté de la matière première.

L'état actuel de la thérapeutique des anémies a été fixé par les rapports qu'Aubertin, Aujaleu et Koskowski ont présentés aux Journées Médicales internationales de Paris en 1937, à la fin desquelles M. le Professeur Harvier a présenté des conclusions magistrales sur les avantages et les dangers de l'organothérapie et de l'hormonothérapie en thérapeutique.

IX

TRAITEMENT DES ANÉMIES PAR LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Comme on le sait, les anémies pernicieuses sont accompagnées d'une série de troubles digestifs, parmi lesquels les pharyngites, les atrophies de la muqueuse gastro-intestinale et surtout l'achylie et l'achlorhydrie sont les plus caractéristiques.

Depuis 1927, Castle s'est efforcé de montrer que l'anémie pernicieuse résulte d'un trouble de la fonction gastrique. En effet, cet auteur a décelé dans la muqueuse stomacale la présence d'un facteur endogène (Intrinsic gastric factor) ayant les caractères d'une enzyme thermolabile. Ce facteur intrinsèque est localisé principalement dans la partie pylorique, le cardia en est relativement pauvre et le fond de l'estomac en est dépourvu.

Ce facteur endogène agit sur un autre facteur exogène ou alimentaire (extrinsic factor) qui est thermostable. L'intervention de ces deux facteurs donne naissance à un élément nouveau doué de propriétés hématopoïétiques. Il faut donc souligner, que le facteur hématopoïétique de Castle n'est pas préexistant ni dans la muqueuse pylorique de l'estomac, ni dans les aliments, mais apparaît comme produit de la réaction entre les deux facteurs : stomacal d'un côté et alimentaire de l'autre.

D'après les recherches de Castle et de son École, ce facteur hématopoïétique ainsi formé n'agit pas directement sur la moëlle osseuse, mais il a le pouvoir de stimuler l'activité hématopoïétique du foie. D'ailleurs, l'auteur a démontré que le facteur ex-

trinsèque est emmagasiné dans le foie normal où le facteur intrinsèque vient le rejoindre. Castle et ses collaborateurs, ainsi que Ivy, Richter, et Kim et Ivy, Richter, Meyer et Greengard (1934) ont pu montrer que l'emmagasinement du facteur extrinsèque dans le foie n'a pas lieu dans le cas d'anémie pernicieuse.

Le traitement des anémies par les extraits gastriques s'appuie donc sur une base solide expérimentale et clinique et associés aux extraits hépatiques il rend des services bien connus.

Malheureusement, leur préparation étant assez délicate, quelques-uns des produits commerciaux ne sont pas d'une fidélité d'action satisfaisante.

X

**TRAVAUX QUI NOUS ONT ORIENTÉ SUR LA VOIE
QUE NOUS AVONS SUIVIE**

En 1910, Morawitz et Itami, de la Clinique Médicale de Heidelberg, mettent au point une méthode clinique pour étudier l'intensité de la régénération sanguine par la mesure de la consommation d'oxygène des éléments figurés.

Au cours de nombreuses expériences que ces auteurs sont amenés à effectuer pour sa démonstration, l'anémie provoquée, joue, bien entendu, un rôle important.

Pour obtenir ces anémies expérimentales les auteurs allemands se servent alternativement de la saignée et de l'hémolyse. Dans ce dernier cas ils ont recours à la phénylhydrazine, et constatent, aussi bien par leur méthode basée sur les échanges respiratoires globulaires et particulièrement sensible, que par les moyens histologiques ordinairement employés, que la régénération sanguine est bien plus active et rapide que dans l'anémie par saignée.

De même, en Clinique, leur méthode permet à ces auteurs de constater que la réparation la plus active a lieu chez un de leurs malades atteint d'anémie hémolytique.

Enfin, chez un de leurs autres malades, qui vient de faire une hémorragie intestinale profuse, Morawitz et Itami constatent une régénération sanguine particulièrement active qu'ils attribuent au fait que, la perte sanguine ne s'est pas produite à l'extérieur.

Un peu plus tard, Itami seul publie de nouveaux

travaux sur le même sujet. Il se donne pour but d'éclaircir divers points de détail de sa méthode élaborée avec Morawitz.

Il est ainsi amené à comparer la régénération sanguine après saignée à celle que l'on obtient après l'action d'un poison hémolysant sur le sang.

Au cours de ses travaux, Itami aboutit à cette axiome : « Les animaux traités par la phénylhydrazine réparent leur sang toujours beaucoup plus vite que les lapins qui ont subi la saignée, toutes les autres conditions étant égales. »

Et voici l'explication qu'il donne lui-même de ce phénomène : « Cette différence dans la capacité de régénération dépend sûrement en partie du fait que dans l'anémie toxique les globules rouges sont détruits dans l'organisme même et que dans l'anémie par saignée ils sont complètement retirés de l'économie. Aussi ai-je tenu compte, dans mes recherches, de ce fait capital. »

Mais Itami ne se contente pas de cette vue de l'esprit — il effectue toute une série d'expériences qui vérifient pleinement cette façon de voir et dont voici le détail :

« J'ai exécuté trois séries d'expériences. Dans la première j'ai créé une anémie post-hémorragique par la saignée simple.

Sur un second lot d'animaux, également anémiés par saignée, j'ai réinjecté les globules rouges laqués dans la cavité péritonéale selon la technique que l'on trouvera décrite plus loin. Dans la règle, ces injections activaient nettement la réparation sanguine.

On en pouvait donc présumer, si le parallélisme entre l'activité de la régénération et la consommation de l'oxygène était bien établi, une consommation d'O² augmentée dans la série traitée par la réinjection des globules rouges laqués, les condi-

tions étant par ailleurs identiques à celles de la première série.

Enfin, en dernier lieu, j'ai exécuté encore une série de recherches sur des lapins en provoquant une anémie par des injections de phénylhydrazine.

C'est dans ce dernier cas qu'il fallait s'attendre à avoir la consommation d'O² la plus forte. ».

Les données de l'auteur que nous avons cru inutile de reproduire ici, confirment pleinement cette façon de voir.

« En effet, la consommation d'O² est au plus fort dans l'anémie par la phénylhydrazine et au plus faible dans l'anémie par simple saignée, quand on compare des animaux chez lesquels la teneur en hémoglobine était à peu près la même avant l'expérience et dont la manipulation s'est étendue sur environ le même laps de temps.

Entre les deux se place l'anémie par saignée dans laquelle les animaux ont été en même temps injectés avec des globules rouges laqués.

Il existe donc un rapport net entre l'intensité de régénération des érythrocytes déterminée par d'autres méthodes et la valeur de la consommation d'oxygène.

Dans les formes de l'anémie dans lesquelles on peut s'attendre à une régénération rapide, on trouve aussi une consommation d'oxygène augmentée. Cette démonstration apporte un nouvel appui à la théorie qui veut qu'une régénération active produise une consommation élevée d'oxygène. »

Nous retiendrons surtout des expériences de l'auteur le fait incontestable, que sa méthode démontre plus qu'abondamment, que si on laisse dans l'organisme les globules rouges détruits, ou si on réinjecte ces mêmes globules, l'anémie se répare beaucoup plus rapidement qu'il si on les enlève entièrement de l'économie.

Deux explications, qui peuvent sembler *a priori* également plausibles, pourraient être proposées :

1° Les globules rouges lysés, favorisent la réparation par la réserve des matériaux qu'ils constituent et où l'organisme puisera facilement ce qu'il lui faut pour l'édification de globules neufs.

2° Les globules rouges laqués constituent essentiellement un stimulant puissant de l'hémopoïèse par un principe comparable à celui que l'on trouve dans le foie de veau et que le laquage met en liberté.

Nous verrons, en analysant les travaux des auteurs qui se sont efforcés d'éclaircir cette question, que c'est dans le sens de seconde hypothèse qu'il convient de s'orienter. C'est également dans ce sens que nous voudrions que notre humble contribution personnelle fasse pencher la balance.

En plus du résultat obtenu par sa méthode, Itami effectue des contrôles histologiques du sang des animaux en expérience. Il a constaté l'apparition d'une réaction myéloïde précoce chez les animaux soumis à l'anémie toxique, tandis que celle-ci n'apparaît pas dans les anémies par saignée, même prolongées.

En 1909, un autre auteur allemand, Ritz, revient sur les recherches commencées par Itami.

Il effectue des expériences très analogues à celles d'Itami : il anémie un lot de lapins par la phenylhydrazine, tandis que le second lot est soumis à une anémie par spoliation.

Ritz conclut dans le même sens qu'Itami — la réparation sanguine est beaucoup plus rapide dans le cas d'anémie toxique. Cette régénération semble s'effectuer d'autant plus rapidement que l'anémie a eu une plus longue durée.

Dans un nouveau travail publié en 1910, Itami rend compte d'une nouvelle série de recherches effectuées sur des lapins. Il soumet à une nou-

velle épreuve sa méthode de réinjections intrapéritonéales de sang laqué : dans presque tous les cas, le lapin injecté récupère son hémoglobine et ses hématies avant le lapin témoin.

L'auteur soulève les deux hypothèses que nous avons envisagées plus haut, mais ne conclut pas.

La même année Hubert applique la méthode d'Itami à la clinique humaine et constate l'amélioration de certaines anémies par l'injection intramusculaire de petites quantités de sang humain.

Il avait d'ailleurs été précédé dans cette voie par Weber qui obtint des résultats en injectant à ses anémiques de petites quantités de sang défibriné.

En 1911, Kepinov, constate que les lipoides des globules rouges normaux lavés ont une action hématoïétique prononcée sur des lapins rendus anémiques par spoliation.

Ce travail est la première tentative d'isolement du facteur actif du globule rouge couronnée d'un plein succès. Sous ce rapport, le résultat obtenu marque une date importante dans l'histoire du problème. Nous verrons bientôt les remarquables résultats obtenus récemment dans la voie ouverte par L. Kepinov.

D'autres auteurs tâchent vers la même époque de découvrir quelle est la fraction active du globule rouge.

C'est ainsi que nous assistons aux travaux de Hess et Saxl publiés en 1912. Ces deux auteurs reprennent en partie des expériences d'Itami et semblent conclure que c'est la partie pigmentée du globule rouge qui en constitue la fraction active, théorie d'ailleurs démentie par les récents travaux de Fontèse et Thivolle.

Si nous ne pouvons souscrire à la conclusion de ces auteurs, retenons cependant de leurs travaux, le fait que, comme leurs prédécesseurs, ils consta-

tent une régénération sanguine nettement accélérée en présence dans l'économie des globules rouges du sang, même laqués. Notons en passant que cette accélération se manifeste aussi bien dans les injections sous-cutanées (Hess et Saxl), que intrapéritonéales (Itami, etc.).

En 1917, un auteur Anglais, Oswald Robertson, publie d'intéressants travaux qui, quoique indirectement, touchent à la question qui nous occupe.

Dans une série d'expériences, cet auteur essaie de se rendre compte s'il est possible de ralentir l'activité des organes sangui-formateurs. Pour cela, il procède sur des lapins à de multiples transfusions.

Au bout d'un certain temps, il obtient, en effet, une anémie, mais il constate en même temps que cette anémie se répare avec une vitesse remarquable, qui ferait songer à un pouvoir « excitateur » du sang transfusé.

En 1925, J. Förster publie un travail dans lequel il constate que le sérum, le plasma et les érythrocytes d'animaux rendus anémiques par spoliation possèdent un pouvoir hématopoïétique.

Ces travaux qui nous rapprochent des remarquables recherches de Carnot et Mlle Deflandre sur le pouvoir hématopoïétique de sérums d'animaux soumis à la saignée, nous intéressent du fait que le pouvoir hématopoïétique que Carnot avait découvert au sérum, l'auteur allemand le découvre également au plasma sanguin, ce qui paraît tout naturel, mais aussi et surtout aux érythrocytes.

Le 2 avril 1932, R. Seyderhelm de Francfort publie un travail intitulé : « Substances anémiques se trouvant dans le sang et activable par l'irradiation ultra-violette. »

Etudiant l'action du rayonnement ultra-violet sur l'organisme malade, il note que, si l'action des

rayons ultra-violet a reçu une explication en ce qui concerne le rachitisme depuis que l'on connaît la transformation de l'ergostérol irradié en Vitamine D, il n'en demeure pas moins que son action reste entièrement inexpliquée dans les cas pourtant nombreux dans lesquels cette thérapeutique se montre efficace.

Se basant sur les travaux de Gourwitch et Rajewsky qui ont découvert dans divers tissus végétaux et animaux un rayonnement qu'ils ont appelé « Mitogénétique » et émis l'hypothèse qu'il s'agissait-là d'un rayonnement analogue à l'ultra-violet, l'auteur s'efforce de le vérifier.

Pour cela il expérimente sur une série de chiens qu'il anémie par la saponine, puis, en dérivant leur sang à travers un tube spiralé de quartz qu'il soumet à l'action d'une lampe de Kromayer, il compare la régénération sanguine des chiens en expérience avant et après l'irradiation.

Il note une ascension très nette et très rapide tant des érythrocytes que d'hémoglobine après l'irradiation et conclut qu'il existe dans le sang une substance capable de provoquer une augmentation des hématies, mais que cette substance ne se trouve qu'en petites quantités sous forme active, le rayonnement ultra-violet étant capable de l'activer.

Nous nous réservons de discuter plus loin cette façon de voir.

Ces dernières années, un certain nombre d'auteurs ont consacré des travaux, tant expérimentaux que cliniques au pouvoir hématopoïétique du sang.

Au point de vue clinique, citons le travail de l'auteur italien Gipperich, qui constata que l'injection de 15 à 20 cc. de sang, prélevé sur le sujet, tous les jours ou tous les deux jours provoque une augmentation des globules rouges et des plaquettes, mais laisse l'hémoglobine et le nombre des leucocytes sans changement.

L'auteur constate à peu près le même effet avec l'hétero-hémothérapie, cependant celle-ci semble augmenter le nombre de leucocytes.

Presque tous les autres travaux parus récemment sont une confirmation des résultats obtenus par Seyderhelm.

C'est le cas pour la thèse de F.-K. Bockstahler parue en 1936.

Deux auteurs de l'Ecole japonaise, Tsukahara et Têi reprennent les travaux de Seyderhelm en les approfondissant.

Tsukahara effectue trois sortes d'expériences sur des lapins. A un premier lot de lapins anémiés par spoliation, il pratique des injections de globules rouges chauffés pendant trois minutes à 60°. Il constate une action hématopoïétique égale à celle que l'on obtient avec des globules rouges lavés non chauffés.

Au second lot d'animaux il injecte des globules rouges lavés et chauffés cette fois-ci à 80-100° et constate une action hématopoïétique dix fois plus forte que dans le cas précédent.

Il est intéressant de noter que l'auteur japonais obtient ces résultats avec de très petites quantités de globules : avec 0,1 à 0,2 cc. de globules lavés et chauffés, il obtient une augmentation de l'érythrocytose de l'ordre de 20 %.

Il est à noter également que le résultat obtenu n'est pas strictement proportionnel à la dose de globules injectés — ainsi Tsukahara n'obtient qu'une augmentation de 20 à 40 % en injectant non plus 0,1 à 0,2 cc., mais 3 à 5 cc.

En chauffant ces globules à 150-200°, Tsukahara constate qu'ils perdent toute activité érythro-poïétique.

En recherchant quelle est la partie active du globe rouge, l'auteur trouve qu'elle est contenue

dans le stroma globulaire et la globine. L'hématine se montre par contre inactive.

L'auteur se rend compte, en outre, que les cellules de la moelle osseuse ont une action analogue à celle des hématies, tandis que les cellules des glandes lymphatiques et de la rate sont sans action.

Enfin, Tsukahara constate que l'irradiation des hématies par les rayons X à 30 r. leur confère exactement les mêmes propriétés que le chauffage à 80-100°, résultat intéressant à comparer à celui que Seyderhelm obtient par l'irradiation ultra-violette et auquel nous aurons l'occasion de revenir.

Le compatriote de Tsukahara, Tèi, expérimentant également sur les lapins, découvre la présence d'un principe anti-anémique dans le sérum de lapins normaux après le séjour de ces lapins pendant un temps plus ou moins prolongé dans une atmosphère raréfiée.

L'auteur pense que le principe qui apparaît ainsi dans le sérum de lapin est identique à la globine découverte par Seyderhelm.

Dans un nouveau travail publié la même année, Tèi effectue des recherches sur le sang total irradié par les rayons ultra-violets. Conformément aux dires de Seyderhelm, l'auteur constate que le sang ainsi traité acquiert des propriétés hématopoïétiques très manifestes. Les essais d'isolement du principe actif lui montrent qu'il s'agit d'une substance insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, difficilement soluble dans l'acétone et peu soluble dans le chloroforme.

Nous verrons plus loin l'intérêt que représente les constatations de cet auteur.

De la longue série des travaux que nous venons d'analyser brièvement il nous semble que nous sommes en droit de tirer une conclusion certaine : le sang, et par là nous voulons surtout dire les érythrocytes, inactif par voie buccale et à l'état frais, con-

tient cependant un principe anti-anémique dont la nature semble encore inconnue.

Ces propriétés hématopoïétiques des hématies se manifestent après certains traitements infligés aux globules rouges et dont la désintégration chimique, mécalinique ou photoclasique semble toujours être la première étape nécessaire.

Les auteurs qui ont consacré des travaux à la question ont émis de nombreuses hypothèses pour expliquer l'action érythropoïétique qu'ils ont constatée.

Itami, qui fut le premier à remarquer l'action érythropoïétique des globules rouges lysés, a pensé que les éléments constitutifs de ces globules pouvaient être considérés comme des matériaux dont l'économie se servirait pour édifier des éléments figurés nouveaux.

Cette hypothèse, la première qui vient à l'esprit, pouvait sembler séduisante si nous ne savions trop bien que la plupart des éléments des globules rouges lysés sont éliminés de l'organisme comme des déchets inutiles.

Nous savons également ce qu'il faut penser du pigment respiratoire du sang en tant qu'hématopoïétique, théorie qui semble avoir la faveur de Hess et Saxl.

Képinow, lui, pense que la partie active est représentée par les lipoïdes globulaires — hypothèse intéressante, qui semble avoir été vérifiée ultérieurement et à laquelle nous reviendrons.

Seyderhelm penche pour une matière protéique, une globine, théorie qui semble avoir la faveur des auteurs japonais.

En ce qui concerne les divers traitements qu'il est nécessaires d'infliger aux globules rouges pour mettre en évidence leur pouvoir hématopoïétique, il nous semble qu'il s'agit surtout, comme nous

l'avons dit plus haut, d'une désintégration des hématies par un moyen quelconque. En effet, que ce soit la lyse obtenue par Itami et son Ecole par des moyens chimiques, ou l'injection dans l'organisme des globules lavés, qui y sont forcément détruits, ou l'irradiation par les rayons ultra-violets ou les rayons X, telle que la pratiquent Seyderhelm et Tsukahara, ou enfin le chauffage adopté également par ce dernier auteur, le résultat semble être toujours le même — une destruction de l'hématie avec mise en liberté de ses éléments constitutifs.

Si, en effet, Seyderhelm prétend que la substance anti-anémique contenue dans le sang est « activée » par le rayonnement ultra-violet, trop d'auteurs l'ont activée par d'autres moyens pour que nous ne nous sentions autorisés à considérer « l'activation » de Seyderhelm comme une simple « libération » du principe actif renfermé dans le globule.

Pour l'instant, un seul résultat nous semble acquis — c'est que cliniquement aussi bien qu'expérimentalement il est incontestable que les hématies ont un pouvoir hématopoïétique.

En ce qui nous concerne, nous avons envisagé le globule rouge sous l'angle opothérapique. Nous nous sommes dit qu'il n'y avait aucune raison que le globule rouge, le tissu sanguin, fasse exception à la règle générale qui veut que tout tissu contienne dans une certaine mesure un principe, une hormone, une « stimuline » excitatrice du métabolisme de ce tissu.

Nous avons estimé d'autre part que si jusqu'à présent le sang n'était pas entré dans le domaine pratique de la thérapeutique des anémies, le fait était dû en grande partie à sa constitution particulière, à la présence de ce pigment respiratoire, qui, une fois le globule désintégré, devenait un déchet que l'organisme ne pouvait utiliser et qui pouvait même

gêner l'action des autres constituants du globule rouge, en rendant la réassimilation malaisée ou impossible.

Il devait cependant être possible d'isoler le principe actif du globule rouge, de le stabiliser et de l'employer avec succès.

Un travail récemment paru sous la plume de G. Weller nous a facilité cette tâche.

Cet auteur, reprenant les recherches de L. Kepinov, a confirmé qu'il est possible d'isoler des lipoides globulaires une fraction active sur l'hématopoïèse.

Après avoir, par diverses méthodes, purifié les principes extraits du sang des bovidés, ces auteurs ont déterminé leur influence sur régénération des globules rouges et de l'hémoglobine. La fraction active est obtenue en traitant l'extrait globulaire par des dissolvants des lipides dans des conditions définies de pression et de température. Le produit final est représenté par des lipides spécifiques non saponifiables et non saturés qui possèdent des caractères physico-chimiques particuliers et une activité physiologique remarquable sur la régénération du sang.

Déjà la dose minime de 0 gr. 015 par kg. de poids corporel d'animal, administrée par voie buccale pendant 12 jours environ relève d'une manière rapide et durable le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine.

La fraction active ne représente d'ailleurs qu'une partie infime du sang traité — environ 0,4 à 0,6 % de son poids.

Nous sommes très heureux de pouvoir remercier ici Monsieur Georges Weller d'avoir bien voulu mettre à notre disposition une quantité suffisante de cet extrait pour l'étudier plus à fond tant au point de vue expérimental que clinique.

DEUXIEME PARTIE

EXPÉRIMENTATION

I

EXPERIENCES SUR LES LAPINS

Le travail de G. Weller était basé sur une expérimentation très rigoureuse que nous reproduisons ci-dessous.

L'auteur expérimente sur des lapins adultes des deux sexes, en très bon état général, pesant entre 2 kg. 700 et 4 kg. 700.

Le nombre des globules sanguins et le taux d'hémoglobine du sang de ces animaux déterminés à plusieurs reprises, au moins pendant une semaine avant le début de l'expérimentation, ont été trouvés normaux.

Nourris à volonté avec du foin, de la carotte et du son de blé, les animaux ont été gardés deux par deux dans des cages spacieuses.

L'anémie a été réalisée par des saignées journalières (sauf le dimanche) durant un mois et on a retiré chaque fois une quantité de sang égale à 1 % environ du poids corporel. Ces spoliations sanguines journalières s'obtiennent facilement par l'écoulement libre du sang après piqûre de la veine de l'oreille.

Tous les deux ou trois jours on déterminait le nombre de globules rouges et journallement on pesait les animaux.

L'examen du sang a toujours été fait sur quelques gouttes recueillies à partir de la quatrième ; pour la numération des globules rouges, l'auteur a employé le mélangeur de Potain et la cellule de Malassez en utilisant la dilution de 1 p. 200 à l'aide du liquide de Hayem.

La détermination du taux de l'hémoglobine a été exécutée par spectrophotométrie à l'aide de l'appareil de A. Baudoin et H. Bénard.

Dans toutes les expériences l'auteur a comparé le pouvoir hématopoïétique du principe actif isolé avec la vitesse de régénération sanguine des témoins rendus préalablement anémiques.

La dose éprouvée de ce principe a été mélangée avec trois fois son poids de farine et donnée par voie buccale sous forme de boulettes.

Les animaux étaient divisés en deux lots.

Le premier lot de neuf lapins était traité avec la préparation ci-dessus à la dose de 15 milligrammes par kilogramme d'animal, le deuxième lot de six lapins a servi de témoins aux premiers.

Les résultats sont exprimés par la courbe et le tableau que nous reproduisons ci-dessous. (*Courbe n° 1, p. 40, tableau I, p. 39.*)

L'auteur a établi des moyennes pour chaque lot, en indiquant à côté du taux moyen des hématies et de l'hémoglobine, les variations individuelles minima et maxima.

Le nombre des hématies est donné en mille, le taux de l'hémoglobine en grammes pour cent cc. de sang.

D'après le tableau 1, on voit que chez les lapins traités, le taux des hématies revient à son point initial en 12-13 jours, tandis que chez les lapins témoins, le nombre des hématies est ramené à la normale en 22 jours environ.

Le taux de l'hémoglobine a été rétabli au bout de 14-15 jours dans le premier lot et vers le vingt-troisième jour — dans le second.

L'expérience étant prolongée pendant encore une semaine le lot n° 2 n'a montré que des variations stationnaires tandis que dans le lot n° 1 le nombre des hématies est passé de 6 à 9 millions.

TABLEAU I

Lot I de 9 lapins, traités par notre préparation.

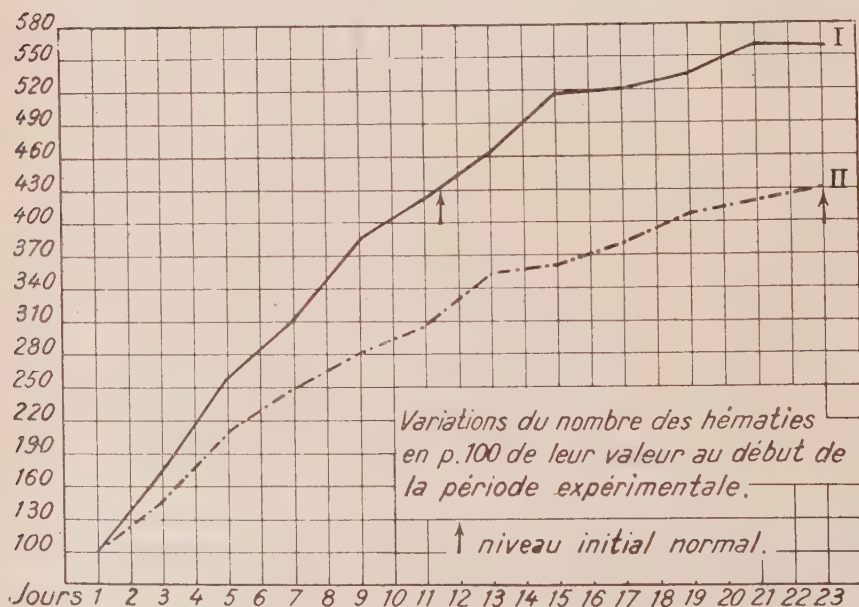
Lot II de 6 lapins témoins.

	Nombre des hématies			Taux d'hémoglobine			Nombre des hématies			Taux d'hémoglobine		
	Moyen	Minima	Maxima	Moyen	Minima	Maxima	Moyen	Minima	Maxima	Moyen	Minima	Maxima
Taux initiaux	5.807	5.640	6.250	12,05	11,21	13,04	5.802	5.606	6.060	11,42	10,62	12,00
1 ^{er} jour de traitement	4.285	4.200	4.520	3,82	3,70	3,90	4.360	4.100	4.520	3,74	3,50	3,86
3 ^e — — — — —	2.228	1.420	2.480	4,74	4,61	4,80	2.090	1.780	2.150	4,24	4,12	4,40
5 ^e — — — — —	3.288	3.000	3.450	6,30	6,05	6,47	2.865	2.600	3.280	5,00	4,87	5,23
7 ^e — — — — —	3.985	3.500	4.800	7,28	7,00	7,40	3.375	3.200	3.530	5,66	5,50	5,80
9 ^e — — — — —	4.925	4.400	5.820	8,37	8,03	8,52	3.750	3.510	4.120	6,40	6,20	6,67
11 ^e — — — — —	5.398	5.050	6.010	9,35	9,14	9,50	4.157	4.090	4.390	7,28	6,93	7,54
13 ^e — — — — —	5.945	5.400	6.970	10,44	10,21	10,93	4.783	4.560	5.000	8,00	7,80	8,13
15 ^e — — — — —	6.598	5.380	8.080	11,92	11,12	12,70	4.930	4.790	5.060	8,80	8,66	9,00
17 ^e — — — — —	6.695	5.440	8.500	12,26	11,80	13,53	5.183	4.670	5.840	9,60	9,34	9,80
19 ^e — — — — —	6.865	5.660	9.170	12,33	11,80	13,28	5.527	5.000	6.200	10,30	10,00	10,50
21 ^e — — — — —	7.323	6.180	9.140	12,24	11,54	13,04	5.700	5.270	6.400	11,00	10,75	11,34
23 ^e — — — — —	7.260	6.100	9.020	12,12	11,32	13,16	5.870	5.730	6.350	11,58	10,90	12,30

La courbe n° 1, reproduit d'une manière encore plus saisissante le résultat obtenu.

Pour construire cette courbe, l'auteur a comparé le nombre des hématies trouvées en cours de traitement au nombre moyen trouvé avant que le traitement ne soit commencé. Il donne à ce dernier nombre la valeur 100 et construit les courbes respectives de chaque lot en % du nombre des hématies au début du traitement.

COURBE N° 1



A l'examen, on est frappé par l'ascension rapide et brusque de la courbe du premier lot (courbe 1).

Dès le premier jour du traitement, elle se détache nettement de la courbe 2, courbe de témoins et se maintient pendant toute la durée du traitement à un niveau bien supérieur.

Non content d'avoir vérifié le pouvoir hémotopoiétique du produit isolé, G. Weller a ensuite

voulu prouver son innocuité. Pour cela il a donné par voie buccale à des lapins normaux un gramme et même deux grammes d'extrait globulaire, c'est-à-dire des doses cent et deux cents fois supérieures aux quantités physiologiquement actives. Il n'a constaté aucun trouble.

Nous reproduisons plus bas le tableau dans lequel

TABLEAU II.

	Poids de l'animal.	Nombre des hématies.	Taux d'hémoglobine.	Nombre de globules blancs.
<i>Lapin recevant 8 gr. du produit par jour.</i>				
Taux initiaux	kgr. 4,200	6.400	gr. 13	8.200
3 ^e jour	4,400	4.740	13,14	14.000
8 ^e —	4,450	4.340	13,18	8.600
12 ^e —	4,500	8.040	13,14	5.500
17 ^e —	4,600	3.260	13,18	6.300
21 ^e jour	4,600	5.890	13,18	6.200
<i>Lapin recevant 4 gr. du produit par jour.</i>				
Taux initiaux	3,850	5. 80	13,14	6.500
3 ^e jour	3,950	3.880	13,14	13.000
8 ^e —	4,050	5.680	13	6.400
12 ^e —	4,050	6.060	13,18	5.400
17 ^e —	4,440	3.140	13	4.800
21 ^e —	4,500	5.310	13,14	5.700

l'auteur donne les résultats obtenus et qui est suffisamment explicite pour se passer de commentaires. (Tableau II.)

Notons cependant, comme le fait l'auteur lui-même, les variations inverses et passagères que détermine l'administration de doses extrêmement élevées d'extrait et qui se traduisent par une baisse initiale des éléments rouges, avec augmentation considérable des éléments blancs.

Très vite, cependant, tout rentre dans l'ordre, non sans une nouvelle et passagère variation des éléments rouges, qui finissent par se stabiliser.

L'auteur note que ces variations sont sans influence sur l'état général des animaux, qui se maintient excellent pendant toute la durée de l'expérience.

L'administration de ces doses très élevées n'a aucune influence sur le taux de l'hémoglobine.

L'auteur conclut à la puissance d'action de l'extract qu'il a isolé, à la rapidité avec laquelle cette action se manifeste et à l'innocuité du facteur globulaire.

Tout en nous rendant compte qu'il était difficile de faire mieux dans le domaine expérimental et de conduire les recherches avec plus de rigueur et d'expérience que ne l'a fait G. Weller, nous avons voulu vérifier nous-mêmes les résultats qu'il avait obtenus.

Sans prétendre égaler les recherches que nous venons de reproduire, nous apportons ici le résultat des expériences que nous avons tentées.

Il nous paraissait indiqué de changer de test physiologique et de prendre un autre animal que le lapin pour vérifier l'action du facteur globulaire.

Nous avons donc effectué deux séries d'expériences sur deux animaux différents : le rat et le chien, dont voici les détails.

II

EXPERIENCES SUR LE RAT

Technique :

Nous avons pris de jeunes rats des deux sexes pesant de 30 à 50 gr., en bon état général.

Ces rats furent anémiés par la méthode du régime lacté exclusif.

Quand le degré d'anémie fut jugé suffisant, les rats reçurent 35 mgr. de facteur globulaire par voie buccale, le régime lacté étant continué.

Les numérations étaient effectuées tous les huit-dix jours environ. Nous avons employé le mélangeur de Potain et la cellule de Malassez. Les globules étaient dilués à 1 p. 200 à l'aide du liquide de Hayem.

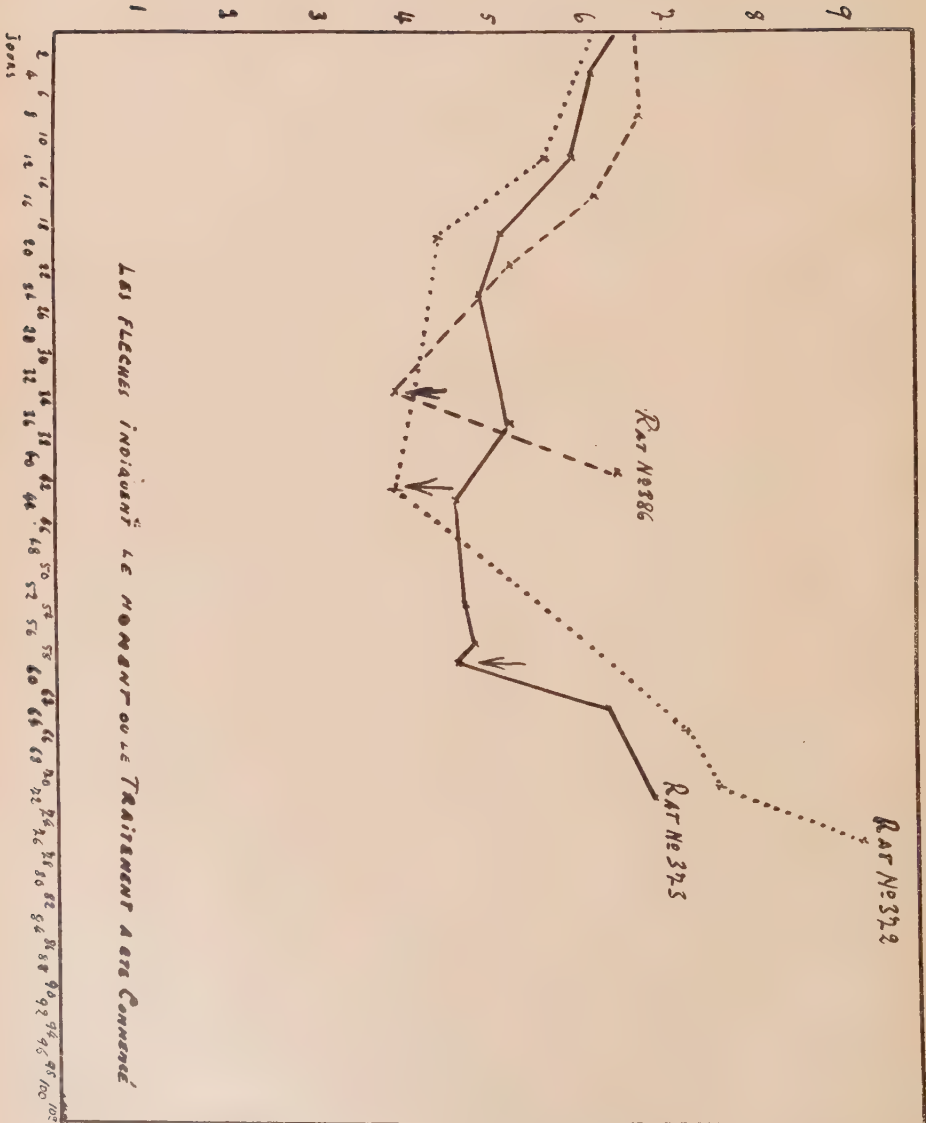
Les animaux étaient en outre pesés tous les trois-quatre jours.

Nous donnons les résultats que nous avons obtenus dans les trois tableaux ci-dessous. Nous avons, en outre, construit une courbe pour chaque animal. (*Tableaux III, IV et V, courbe N° 2.*)

Le régime lacté commence à la première date marquée sur les tableaux.

COURBE N° 2

Nombre des Hépaties en Millions.



Résultats — Discussion :

On verra d'après les tableaux et mieux encore d'après les courbes que nous avons établies pour chaque animal le résultat très concluant de nos expériences.

Nous nous permettons d'insister sur le fait que tous nos animaux ont été maintenus au régime lacté, ce qui n'a nullement empêché le nombre de leurs érythrocytes de remonter dès que leur fut donné 0,035 grs de principe anti-anémique.

Il nous semble que dans ce genre d'expérience son action est particulièrement évidente, car les animaux étant maintenus au régime qui a provoqué l'anémie il ne peut être logiquement question d'une quelconque réparation spontanée.

Dans tous les cas la réparation a été extrêmement rapide : le rat n° 373 récupère le taux initial de ses globules en trois jours, le rat n° 386 en sept jours et le rat 372 en 14 jours. En 23 jours cet animal a doublé, en le dépassant d'un million, son taux le plus bas et a atteint le chiffre considérable de 9.070.000 globules rouges.

D'après les courbes des animaux en expérience, il semblerait que certains animaux possèdent un équilibre globulaire plus stable que d'autres. C'est ainsi que le rat n° 373, la seule femelle sur les trois, a été la plus réfractaire au point de vue de l'obtention de l'anémie et c'est aussi celui des animaux qui a remonté le plus lentement.

III

EXPERIENCES SUR LES CHIENS

Technique :

Nous avons choisi huit chiens, pesant 13 et 17 kilos, en très bon état, parmi lesquels il y avait cinq mâles et trois femelles.

Nous avons divisé ces huit chiens en deux lots égaux de quatre animaux chacun, le premier lot devant recevoir une certaine quantité de principe anti-anémique, et le second servant de témoins.

Pour obtenir l'anémie désirée, nous avons procédé par la méthode des saignées.

Nous avons retiré à chaque chien de 150 à 200 cc. de sang journellement pendant deux semaines par ponction cardiaque.

Au bout de deux semaines, nous avons administré au premier lot d'animaux la dose quotidienne de 10 milligrammes de principe anti-anémique, que les animaux recevaient par voie buccale mélangée à la nourriture.

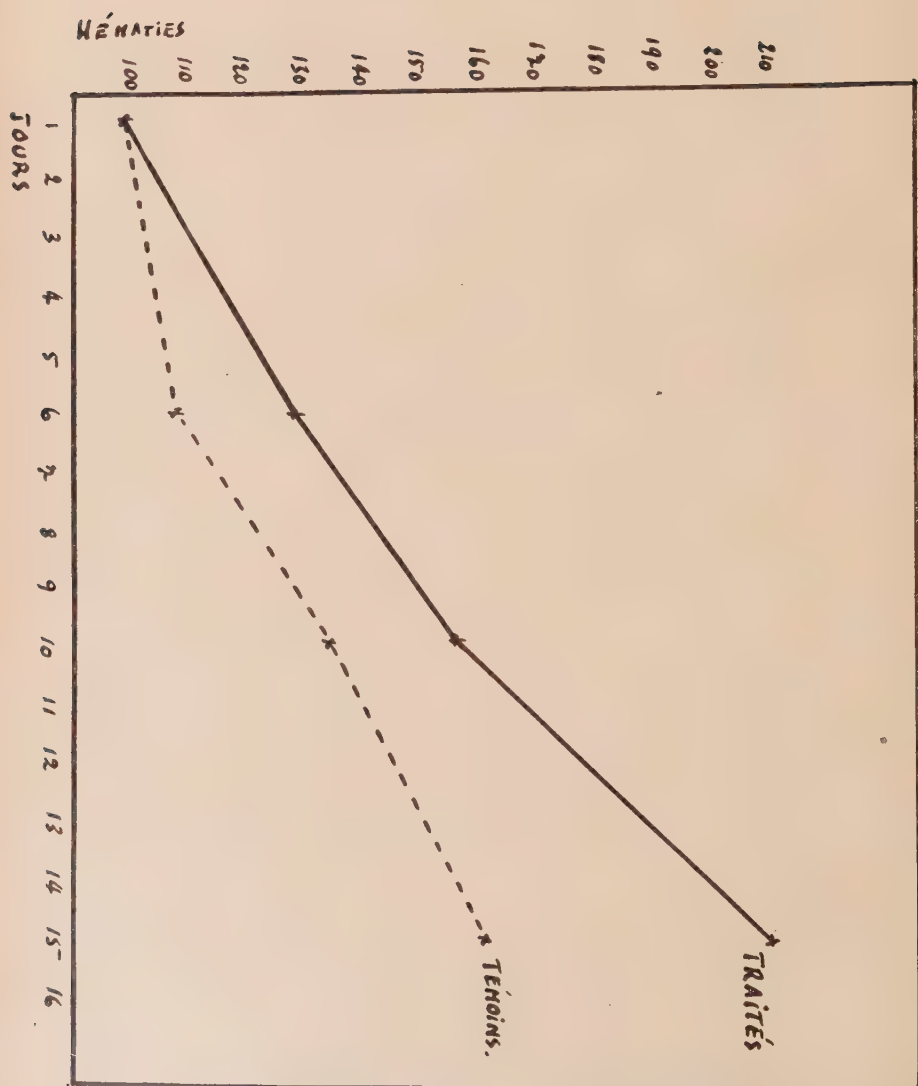
Pour effectuer les numérations, nous nous sommes servis, comme précédemment, du mélangeur de Potain, de l'hématimètre de Malassez et du liquide de Hayem.

Pendant toute la durée de l'expérience, les animaux recevaient d'abondantes pâtées composées de viande de cheval et de riz.

Nous avons consigné les résultats obtenus dans les deux tableaux ci-dessous. (*Tableaux VI et VII.*)

Nous avons, en outre, construit une courbe en prenant les moyennes des chiffres obtenus pour les

COURBE N° 3



quatre chiens ayant subi le traitement et les quatre témoins.

Cette courbe est exprimée en pour cent du chiffre moyen trouvé avant que le traitement ne soit commencé. (*Courbe N° 3*).

TABLEAU VI

Chiens Témoins				
Chiens N°	1	2	3	4
13 Mai..	3.870.000	3.390.000	3.400.000	2.860.000
18 Mai..	4.240.000	3.440.000	3.860.000	3.200.000
22 Mai..	5.200.000	4.200.000	4.600.000	4.250.000
27 Mai..	5.800.000	5.680.000	5.250.000	4.970.000

TABLEAU VII

Chiens ayant reçu 10 mgrs. de Principe Anti-Anémique.				
Chiens N°	1	2	3	4
13 Mai..	3.080.000	2.760.000	3.450.000	3.200.000
18 Mai..	3.870.000	3.620.000	4.400.000	4.180.000
22 Mai..	5.200.000	4.230.000	5.080.000	4.950.000
27 Mai..	6.750.000	6.800.000	6.560.000	5.980.000

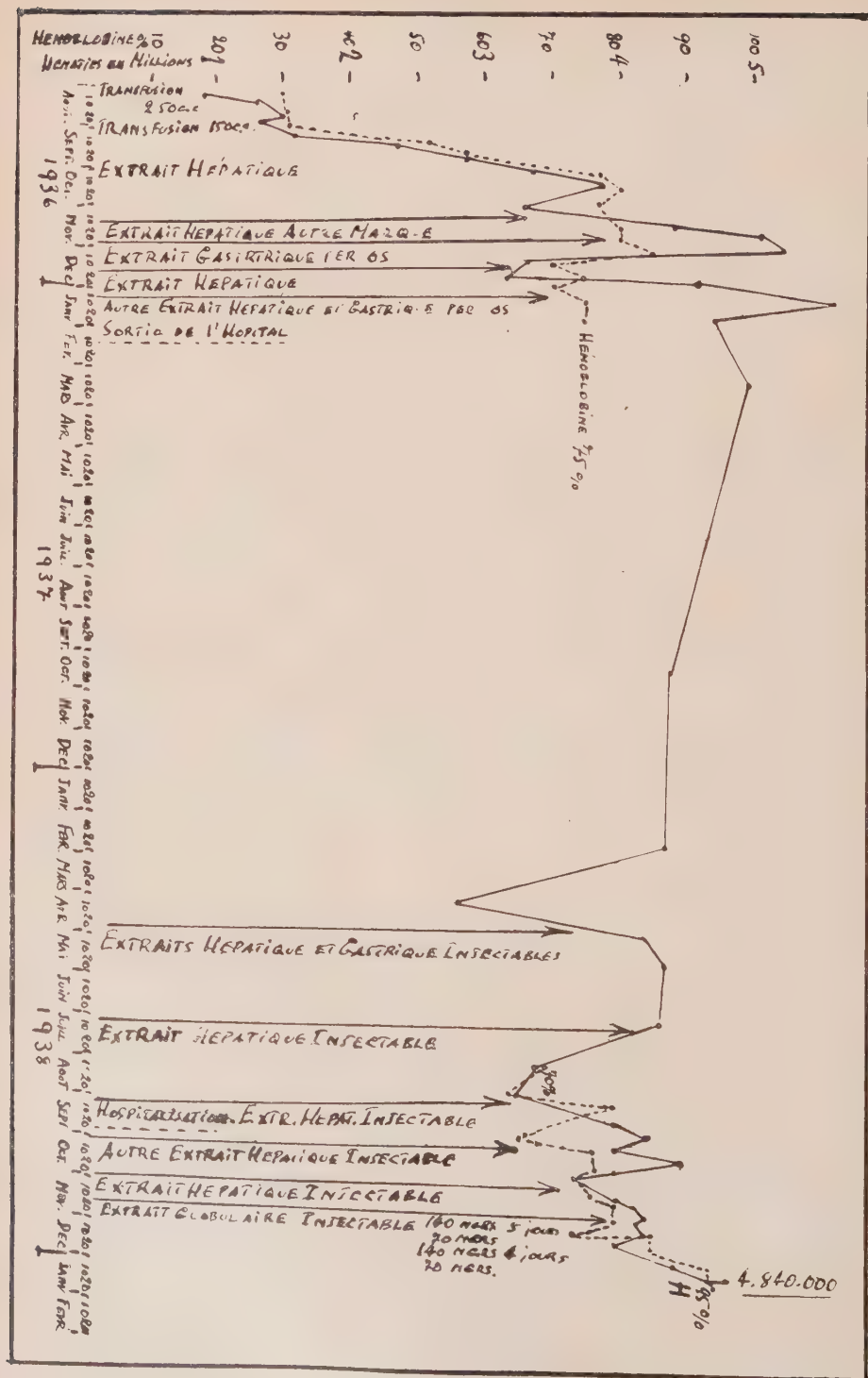
Résultats — Discussion.

On voit d'après les tableaux et encore plus nettement d'après les courbes, que, malgré la très faible quantité (10 mgrs) administrée aux chiens traités, le nombre de leurs hématies s'est élevé beaucoup plus rapidement et aussi beaucoup plus haut que celui des chiens témoins.

Comme l'expérimentation de G. Weller, comme nos propres recherches sur les rats, ces essais ont donc été très nettement concluants.

Ces résultats hautement encourageants ne pouvaient que nous inciter à essayer le facteur anti-anémique globulaire en Clinique.

COURBE N° 4 (Observation N° 2, p. 57).



TROISIEME PARTIE

CLINIQUE

OBSERVATION N° 1

(Voir feuilles de température à la fin).

Mme R... anémie à type maladie de Biermer

Le début de la maladie remonte à janvier 1937. La malade a en ce moment 35 ans, mesure 1 m. 51 et pèse 80 kgs.

A la suite d'une grippe, la malade ressent des troubles digestifs, des nausées et de la fatigue.

Disons tout de suite que son travail consiste à aider son mari qui fabrique des imperméables en appartement, et emploie donc les solvants habituels du caoutchouc.

On traite la malade d'abord comme une cardiaque, mais en avril 1937 une numération globulaire révèle une anémie à 2.200.000.

La malade est d'abord soignée dans un hôpital de l'Assistance Publique où les médications les plus diverses lui sont prodiguées.

Elle aurait ainsi reçu :

du foie de veau buvable + foie de veau et estomac.
du fer.

du foie de veau + estomac.

de la Thyroxine (à cause de sa relative obésité)

du foie de veau cru.

une transfusion de 300 cc.

une médication lipolytique.

A la suite de ces divers traitements, le nombre de ses globules rouges se met à varier de 750.000 à 1.000.000.

La malade présente de très forts œdèmes et de la dyspnée.

Elle quitte le service et se soigne chez elle.

Le 11 septembre 1937, la numération montre :

H. : 35 %

G.R. : 1.870.000.

G.B. : 4.000.

V.G. : 0,93.

Le 16 octobre 1937 :

H. 28 %.

G.R. : 1.110.000.

G.B. : 3.600.

V.G. : 1.2.

Le 31 octobre 1937 :

H. : 25 %.

G.R. : 1.000.000.

A partir de cette date, la malade reçoit tous les jours 8 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire pendant un mois.

Le 30 novembre 1937 :

H. : 45 %.

G.R. : 1.640.000.

G.B. : 2.400.

Les œdèmes fondent, la dyspnée diminue, l'appétit est très bon. La malade reçoit 6 comprimés pendant 4 jours, puis 4 comprimés.

Le 22 décembre 1937 :

H. : 55 %.

G.R. : 2.020.000.

G.B. : 4.400.

La malade se sent bien, mais la dernière semaine elle fait 38 le soir.

Le 14 janvier 1938 :

H. : 55 %.

G.R. : 1.800.000.

G.B. : 4.400.

La température est de 37°4 le matin, 37°6 le soir.

On remet la malade à 6 comprimés par jour.

Le 24 janvier 1938 :

H. : 55 %.

G.R. : 1.880.000.

Le 7 février 1938 :

H. : 55 %.

G.R. : 1.480.000.

La malade décide alors d'entrer dans un autre hôpital Parisien.

Elle entre dans ce nouveau service le 10 février 1938, surtout pour se soustraire aux vapeurs nocives qui règnent chez elle.

On ne trouve rien de particulier dans les antécédents de la malade, tant personnels que familiaux.

L'examen complet ne décèle rien d'anormal. La malade est obèse et pèse 80 kgs pour 1 mètre 51. T. A. 12-7.

La numération du 12 février 1938 montre :

H. : 50 %.

G.R. : 1.700.000.

G.B. : 5.000.

Poly neutro : 68.

Poly éosino : 2.

Moy. mono : 30.

Anisocytose. Poikilocytose.

Le 15 février 1938, tubage gastrique après Histamine, (acidité diminuée), les réactions sérologiques demeurent négatives. Urée 0 gr. 28.

Pendant ce temps la malade ne suit aucun traitement.

Une nouvelle numération pratiquée le 21 février donne :

H. : 35 %.

G.R. : 1.400.000.

G.B. : 6.000.

Poly neutro : 67.

Poly éosino : 2.

Moy. mono : 31.

Poïkilocytose — Anisocytose assez marquées.

C'est à cette date que la malade est de nouveau remise à l'extrait globulaire sous forme de 6 comprimés par jour.

Le poids qui le 23 février avait baissé à 79.800 remonte le 1^{er} mars à 80 kg. 200. La malade se sent mieux et mange de meilleur appétit.

La numération globulaire du 2 mars montre une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine :

H. : 45 %.
G.R. : 1.800.000.
G.B. : 5.000.
Poly N. : 67.
Myélocytes : 1.
Eosino : 3.
Moy. Mono : 29.

La malade a donc augmenté de 400.000 du 21 février au 1^{er} mars, soit 8 jours. Pendant le même laps de temps l'hémoglobine a augmenté de 10 %.

La malade continue à être traitée par l'extrait globulaire, son état général s'améliore considérablement.

La numération pratiquée le 9 mars 1938 montre :

H. : 55 %.
G.R. : 1.980.000.
G. B. : 7.000.
Poly N. : 60.
Myélocytes : 3.
Mégalo blastes : 1.
Moy. Mono : 36.

Poïkilocytose — Anisocytose assez marquée.

On constate donc encore une notable augmentation de globules rouges et l'hémoglobine a encore augmenté de 10 % sur la fois précédente, il y a en outre une réaction myéloïde.

La malade demeure au même traitement jusqu'au 21 mars.

A cette date elle a :

H. : 50 %.
G.R. : 2.000.000.
G.B. : 8.000.
Poly N. : 59.
Poly Eosino : 4.
Moy. Mono : 37.

Poikilocytose — Anisocytose assez marquées.

A cette même date les comprimés d'extrait globulaire sont remplacés par une injection intramusculaire quotidienne de 70 mgr. du même principe.

Le 30 mars :

H. : 40 %.
G.R. : 2.000.000.
G.B. : 5.000.
Poly N. : 58.
Poly Eosino : 4.
Moy. Mono : 36.
Myélocytes : 2.

Poikilocytose — Anisocytose.

Le 9 avril 1938 :

H. : 45 %.
G.R. : 3.200.000.

Le poids de la malade, qui restreint volontairement son alimentation, baisse légèrement, et est de 80 kg. 300 le 6 avril.

Le 21 avril 1938 :

H. : 65 %.
G.R. : 3.300.000.
G.B. : 7.000.
Poly N. : 64.
Poly Eosino : 2.
Myélocytes : 1.
Moy. Mono : 33.

A partir de cette date, l'extrait globulaire est entièrement supprimé et la malade reçoit un extrait hépatique injectable (une ampoule).

Le 30 du même mois, le nombre de globules rouges n'a pas varié. L'hémoglobine est à 70 %.

La malade reçoit alors, en plus de l'extrait hépatique, 100 gr. de foie de veau frais par jour.

Malgré ce traitement intensif, la numération pratiquée le 7 mai montre un fléchissement du nombre des hématies :

H. : 70 %.
G.R. : 3.000.000.
G.B. : 5.000.
Poly N. : 57.
Poly Eosino : 2.
Moy. Mono : 41.

On ajoute alors au traitement précédent 0 gr. 10 de Protoxalate de fer par jour.

Le 16 mai 1938 la numération montre :

H. : 75 %.
G.R. : 3.100.000.
G.B. : 4.000.
Poly N. : 63.
Poly Eosino : 2.
Moy. Mono : 35.

A cette date la malade quitte le service. Nous continuons à la suivre chez elle, où nous lui redonnons de l'extrait globulaire (4 comprimés de 0 gr. 035 par jour).

Le 3 juin 1938 la numération montre :

H. : 80 %.
G.R. : 3.140.000.

Le 28 juin 1938 :

H. : 80 %.
G.R. : 3.640.000.

Le 28 juillet :

H. : 85 %.

G.R. : 3.760.000.

A ce moment la malade part en vacances et n'est revue que le 12 septembre 1938.

H. : 85 %.

G.R. : 3.400.000.

En raison de cette légère baisse, on donne à la malade 6 comprimés par jour.

Le 2 novembre 1938 :

H. : 92 %.

G.R. : 4.280.000.

On réduit d'un comprimé par jour.

Le 17 novembre 1938 :

H. : 95 %.

G.R. : 4.250.000.

L'état général de la malade est excellent. Elle continue à prendre 2 comprimés de facteur globulaire par jour.

Nous reproduisons à la fin de ce volume les feuilles de température de notre malade pendant son dernier séjour à l'hôpital.

On verra que l'extrait globulaire a été le seul traitement qui ait réussi non seulement à empêcher une baisse plus prononcée des globules rouges et de l'hémoglobine, mais encore à ramener le nombre des hématies à un niveau quasi normal, à élever l'hémoglobine au maximum, à remonter parfaitement l'état général de la malade et à lui permettre une vie normale.

OBSERVATION N° 2 (Courbe N° 4, p. 50).

(Voir feuilles de température à la fin).

Madame R..., maladie de Biermer

Nous voyons la malade pour la première fois dans un service hospitalier parisien, le 13 novembre 1938.

Elle s'y trouve depuis le 6 septembre 1938 pour

une rechute de la maladie de Biermer dont elle est atteinte depuis déjà quelques années et qui a nécessité un nouveau traitement par un extrait hépatique injectable.

En effet, le début de son anémie pernicieuse remonte au mois d'août 1936. A ce moment, la malade présente de nombreux accidents pathologiques qui nécessitent son transport d'urgence dans le même service hospitalier dans lequel elle se trouve actuellement.

Elle a à ce moment une hypoglobulie à moins de 900.000. On pratique immédiatement une transfusion sanguine de 200 cc., et on institue un traitement par un extrait hépatique injectable.

Une seconde transfusion (150 cc.) est faite le 5 septembre.

Sous l'effet de ce traitement combiné, le taux de l'hémoglobine et le nombre de globules rouges remontent à la normale et la malade peut quitter le service le 7 février 1937.

Depuis, elle est régulièrement suivie et maintenue à un traitement d'entretien, qui, selon l'état de la malade, est fait soit par la bouche, soit par voie parentérale.

L'état de la malade se maintient assez satisfaisant jusqu'au 6 septembre 1938.

En ce moment, elle se sent à nouveau très fatiguée et l'examen hématologique montre des hématies à 3.270.000, l'hémoglobine étant de 65 % de sa valeur normale.

La malade est remise à un traitement intensif par un extrait hépatique injectable d'une efficacité reconnue universellement. Le nombre de globules augmente d'environ 500.000 et l'hémoglobine évolue autour de 80 %, on n'arrive cependant pas à améliorer la malade davantage et la numération pratiquée le 10 novembre 1938 montre :

H. : 80 %.

G.R. : 3.830.000.

G.B. : 4.200.

V.G. : 1,02.

Poly N. : 62.

Poly Eosino : 9.

Poly Baso : 1.

Lympho : 14.

Lympho Gds : 7.

Mono : 7.

Anisocytose légère, anisochromie prononcée.

Le 13 Novembre, on commence à injecter à la malade, par voie intramusculaire, 0 gr. 140 d'extrait globulaire par jour.

Le 17, on réduit cette dose de moitié, les injections étant légèrement douloureuses.

Le même jour une nouvelle numération montre :

H. : 80 %.

G.R. : 4.130.000.

G.B. : 10.600.

V.G. : 0,96.

Poly N. : 73.

Poly Eosino : 3.

Poly Baso : 0.

Lympho : 11.

Lympho Gds : 7.

Mono : 6.

Anisocytose légère.

Le même traitement est poursuivi et le 24 novembre on a :

H. : 75 %.

G.R. : 4.230.000.

G.B. : 8.400.

V.C. : 0,89.

Poly N. : 56.

Poly Eosino : 8.
Poly Baso : 1.
Lympho : 19.
Lympho Gds : 13.
Mono : 2.
Métamyélo : 1.

Le poids de la malade augmente d'une façon continue, l'état général est bon, l'appétit très satisfaisant.

Le 1^{er} décembre 1938 :

H. : 80 %.
G.R. : 4.170.000.
G.B. : 4.800.
V.G. : 0,95.
Poly N. : 51.
Poly Eosino : 7.
Poly Baso : 0.
Lympho : 24.
Lympho Gds : 10.
Mono : 8.

Le 8 décembre :

H. : 85 %.
G.R. : 4.210.000.
G.B. : 4.200.
V.G. : 1.
Poly N. : 65.
Poly Eosino : 6.
Poly Baso : 0.
Lympho : 13.
Lympho Gds : 8.
Mono : 8.

Anisocytose légère.

Le 15 décembre :

H. : 85 %.
G.R. : 3.980.000.
G.B. : 5.200.
V.G. : 1,07.
Poly N. : 40.
Poly Eosino : 5.
Poly Baso : 0.
Lympho : 19.
Lympho Gds : 29.
Mono : 6.
Myélo N. : 1.

Anisocytose légère.

Malgré les légères variations de nombre des globules rouges et qui sont dues pour la plupart, comme on le verra, d'après les feuilles de température de la malade (*v. à la fin de ce volume*) et la courbe que nous avons établie (*courbe IV*) à des changements dans la dose du médicament administré, nous persévérons dans la même voie, et le 30 décembre 1938 le résultat obtenu semble justifier notre patience :

H. : 95 %.
G. R. : 4.440.000.
G.B. : 7.800.
V.G. : 1,1.

La formule n'a pas été faite.

La dernière numération, effectuée le 13 janvier 1939 nous montre encore une notable augmentation des globules rouges :

H. : 95 %.
G.R. : 4.840.000.
G.B. : 8.400.
V.G. : 0,98.
Poly N. : 65.
Mono M. 14.
Mono : 11.
Lympho : 10.

A ce moment on arrête les injections pour voir si le résultat obtenu se maintient.

OBSERVATION N° 3

Rechute de la maladie de Biermer

Le malade, artiste dramatique, a été soigné avec succès par l'hépatothérapie et la gastrophérapie.

En état de quitter l'hôpital et de reprendre son travail fatigant (il fait partie de tournées théâtrales en province), on lui donne 8 comprimés de 0,035 d'extrait globulaire par jour à titre de traitement d'entretien.

Avant que ce traitement ne soit commencé (le 4 juin 1938), la numération montre :

H. : 90 %.

G.R. : 4.880.000.

G.B. : 6.400.

V.G. : 0,9.

Environ un mois plus tard, le 8 juillet 1938, on obtient les chiffres suivants :

H. : 85 %.

G.R. : 4.950.000.

G.B. : 7.400.

V.G. : 0,85.

Le malade accomplit un travail très fatigant.

Le 19 août 1938, la numération est comme suit :

H. : 70 %.

G.R. : 4.950.000.

G.B. : 5.800.

V.G. 0,73.

Le 20 septembre 1938 on constate une légère chute des globules rouges, mais l'hémoglobine a augmenté :

H. : 95 %.

G.R. : 4.580.000.

G.B. : 6.100.

V.G. : 1.

Anisocytose, avec tendance à la mégaloctose et l'anisochromie.

Le 11 octobre 1938 les globules rouges ont encore quelque peu baissé.

H. : 85 %.

G.R. : 4.460.000.

G.R. : 8.800.

V.G. : 0,95.

Environ un mois plus tard, les hématies ayant encore baissé le malade est mis à une médication différente, nous ne savons d'ailleurs pas avec quel résultat.

OBSERVATION N° 4

Madame S..., maladie de Biermer

La malade, qui a déjà été soignée pour le même syndrome dans le service en 1934, y revient le 21 octobre 1938.

Le 24 octobre on fait une numération :

H. : 75 %.

G.R. : 2.990.000.

G.B. : 4.600.

V.G. : 1,25.

Poly N. : 65.

Poly Eosino : 1.

Lympho : 12.

Grand Lympho : 17.

Monocytes : 5.

Anisocytose + Anisochromie + Hyperchromie, Mégaloctose.

La malade est une grande hypertendue (T. A. 24-15), elle a en outre une spécificité ancienne.

Traitement : Tonicardiaque et anti-anémique par extrait hépatique injectable, deux ampoules.

Le 26 octobre 1938 on fait à la malade une ponction du sternum :

Poly N. : 4	
Métamyélo : 2.	
Gr. Lympho : 5.	
Cel. Monocytoïdes : 6.	
Myélo neutro : 38.	
Myélo Eosino : 3.	
Pronomoblastes : 2.	
Hémocytoblastes : 0,5.	} 42 %
Normoblastes : 31,5.	
Mégaloblastes : 8.	

En somme, la lame représente du tissu hyperplasique d'ordre myélo-erythroblastique, 20 à 30 par champ. Mégacariocytose normale. Lésions globulaires à type hyperchrome, sans grosse poïkilocytose, ni mégalocytose marquée.

Réaction normoblastique importante et mégalo-blastique indéniable, mais infiniment moins marquée que dans la maladie de Biermer typique. Réaction Biermeriforme.

Le 27 octobre on fait une ponction du foie qui ne montre pas de réaction hématopoïétique : il n'y a pas de Myélocytes, ni d'Hématies nucléées, cellules hépatiques parfaitement visibles, sans particularités.

Poly N. : 29.
Poly Eosino : 1.
Lympho : 57.
Mono : 13.

Vu un Myélocyte douteux.

Le 31 octobre nouvelle numération :

H. : 70 %.
G.R. : 2.680.000.
G.B. : 4.800.
V.G. : 1,3.
Poly N. : 51.
Poly Eosino : 3.

Baso : 1.

Lympho : 7.

Gr. Lympho : 27.

Mono : 11.

Le 9 novembre on commence un traitement par l'extrait globulaire en injections. On fait à la malade 45 mgr. pendant quatre jours, puis 140 mgr., à partir du 18 novembre on réduit la dose à 70 mgr., car légèrement douloureuse.

Une numération, faite au même moment, montre :

H. : 75 %.

G.R. : 3.130.000.

G.B. : 5.400.

V.G. : 1,2.

Poly N. : 52.

Lympho : 11.

Gr. Lympho : 22.

Mono : 15.

Anisocytose + Mégalocytose.

Le 14 novembre, nouvelle numération :

H. : 75 %.

G.R. : 2.780.000.

G.B. : 3.200.

V.G. : 1,34.

Poly N. : 63.

Poly Eosino : 3.

Gr. Lympho : 1.

Lympho : 19.

Mono : 14.

Anisocytose, anisochromie, mégalocytose.

Une semaine après, le 21 novembre, la numération montre une grosse augmentation des globules rouges :

H. 65 %.

G.R. : 3.460.000.

G.B. : 3.400.

V.G. : 0,94.

Poly N. : 49.

Poly Eosino : 3.

Lympho : 25.

Gr. Lympho : 13.

Mono : 11.

Anisocytose, Anisochromie, Poïkilocytose légère, mégaloctyose.

Le 28 novembre :

H. 75 %.

G.R. : 2.920.000.

G.B. : 5.600.

V.G. : 1,2.

Poly N. : 70.

Lympho : 8.

Gr. Lympho : 16.

Mono : 6.

Anisocytose, Anisochromie, Mégaloctyose.

Le 5 décembre :

H. : 75 %.

G.R. : 3.670.000.

G.B. : 12.800.

V.G. : 1,02.

Poly N. : 69.

Poly Baso : 1.

Lympho : 8.

Gr. Lympho : 18.

Monocytes : 4.

Anisocytose +, Mégaloctyose légère.

Le 28 décembre on arrête l'extrait globulaire et on fait 4 cm. c. d'extrait hépatique pendant les quelques jours que la malade reste encore à l'hôpital.

La numération faite le 30 décembre 1938 (donc deux jours seulement après l'arrêt du traitement par l'extrait globulaire et le commencement du traitement hépatique) montre :

H. 75 %.

G. R. : 3.785.000.

G.B. : 9.000.

V.G. : 1.

Quelques jours plus tard, la malade sort de l'hôpital.

Si le taux des globules et de l'hémoglobine est encore loin d'atteindre la normale, l'état général est par contre excellent.

Il est à remarquer que jusqu'à la fin de son séjour dans le service où nous l'avons suivie, la malade est restée très hypertendue et que son état a nécessité constamment une médication hypotensive et diurétique.

OBSERVATION N° 5

Anémie d'origine Splénique avec Méloena

M. S..., âgé de 54 ans, entre à l'hôpital le 5 novembre 1938.

La maladie a débuté le 18 octobre 1938 par un Méloena.

Le 20 octobre, le malade prend une purge : Méloena plus abondant, syncope.

Ce Méloena persiste et le 23 octobre le malade est transporté d'urgence dans un service de chirurgie.

Le Méloena continue jusqu'au 28 octobre, et a donc une durée totale de 10 jours.

Les chirurgiens ne trouvent aucune raison d'intervenir et le 5 novembre le malade est transporté dans le service de Médecine où nous l'avons suivi.

Le même soir, le Méloena reprend.

L'interrogatoire du malade ne révèle aucun passé digestif, le malade n'a pas maigri, il n'accuse pas d'asthénie, il n'a pas perdu l'appétit, qui serait même plus aiguisé.

Nous apprenons par contre, qu'il y a 27 ans, le malade a fait un embarras gastrique fébrile. En 1930, il a subi une appendicectomie à froid. La pre-

mière crise datait de 10 ans et avait été suivie de douleurs abdominales, entrecoupées de crises plus aiguës.

Après l'intervention, disparition complète de ce syndrome douloureux.

Le malade dit n'avoir jamais séjourné aux Colonies. Sa mère est morte à 49 ans après des antécédents rhumatismaux et il a un frère atteint de rhumatisme chronique. Il a, par contre, sept frères et sœurs en excellente santé.

L'examen de l'appareil digestif ne révèle rien d'anormal. L'abdomen est souple et indolore à la palpation. Le foie est normal.

La rate est perceptible sur quatre travers de doigts et on accroche son pôle inférieur sous le rebord costal.

Les bruits du cœur sont légèrement assourdis et les artères quelque peu scléreuses. La tension artérielle est à 9,5 - 8.

La respiration semble normale, sauf quelques râles au poumon gauche. Le malade n'a jamais présenté d'expectoration.

L'appareil nerveux présente une intégrité parfaite.

On ne constate pas de ganglions.

Le temps de saignement est de 2' 30'', le temps de coagulation de 4'. L'urée sanguine est de 0 gr. 35.

On fait une première numération le 25 octobre :

H. 55 %.

G.R. : 2.800.000.

G.B. : 29.600.

Poly N. : 43.

Poly eosim : 3.

Moy. Mono : 25.

Gros Mono : 28.

Lympho : 1.

H. nucléée : 1.

Légère anisocytose.

A partir du 24 octobre, le malade reçoit neuf comprimés de 0 gr. 035 de principe globulaire anti-anémique par jour.

Il est à noter que le Méloena continue jusqu'au 28 octobre.

Cependant, la deuxième numération effectuée le 2 novembre montre :

H. 65 %.
G.R. : 3.000.000.
G.B. : 31.585.
Poly N. : 31.
Poly Eosino : 2.
Poly Baso : 1.
Moy. Mono : 20.
Gros Mono : 9.
Lympho : 5.
Réticulocytes : 32.

A partir du 5 novembre, nouveau Méloena jusqu'au 8. Le malade continue à suivre le même traitement.

Le 7 novembre, troisième numération :

H. : 50 %.
G.R. : 2.600.000.
G.B. : 11.200.
Poly N : 58.
Poly Eosino : 1.
Poly Baso : 1.
Grand Mono : 1.
Moy. Mono : 7.
Lympho : 30.
H. nucléées : 1,5.

Cellules monocytiques atypiques sans granulations azur : 2.

Légère anisocytose, Poïkilocytose.

Par suite d'une erreur, le malade reçoit du 11 au

15 novembre de l'extrait hépatique buvable et le 11 et le 13 on lui fait de l'extrait hépatique injectable. Il continue en outre à prendre ses comprimés d'extrait globulaire.

Le 15 novembre, le malade commence à recevoir 140 mgr. pro die d'extrait globulaire injectable par voie intra-musculaire.

A partir de cette date son état général s'améliore rapidement.

La quatrième numération pratiquée le 17 novembre montre :

H. : 60 %.
G.R. : 3.090.000.
G.B. : 15.000.
Poly N. : 56.
Poly Eosino : 5.
Poly Baso : 0.
Mono : 9.
Lympho : 34.
Myélo N. : 1.
Transition : 1.
Hématies nucléées : 3.

Le même traitement est continué.

Le 28 novembre cinquième numération :

H. 60 %.
G.R. : 3.240.000.
G.B. : 7.800.
Poly N. : 59.
Poly Eosino : 3.
Poly Baso : 0.
Mono : 5.
Lympho : 30.
Myélo N. : 1.
Transition : 2.

Anisocytose — Poikilocytose.

A la fin du mois de novembre, le malade quitte l'hôpital et va se reposer à la campagne.

Les injections d'extrait globulaire sont supprimées et on ordonne au malade un traitement d'entretien composé de 9 comprimés quotidiens de facteur globulaire.

Une réaction de Vernes au sous-acétate de cuivre se montre positive avant sa sortie de l'hôpital.

M. S..., est revu pendant son séjour à la campagne. Il va de mieux en mieux, les forces reviennent rapidement et le facteur globulaire semble lui procurer un notable état d'euphorie.

Le 14 décembre, une sixième numération montre:

H. 80 %.

G.R. : 4.600.000.

G.B. : 8.800.

Le malade se sent tout à fait bien et décide de rentrer chez lui en province. Il continue à prendre l'extrait globulaire et au début du mois de janvier il nous communique une dernière numération.

H. : 90 %.

G.R. : 4.860.000.

OBSERVATION N° 6

Anémie par hémorragie chronique

Mme M..., infirmière, âgée de 47 ans, est entrée dans le service le 19 avril 1938 pour écoulements de pus et de sang par le rectum.

L'histoire clinique de la maladie est longue et complexe.

La malade présente des troubles intestinaux depuis de longues années, avec coliques et vomissements qui semblent être survenus après une dysenterie.

En 1920, à ce tableau s'ajoutent brusquement des crises fébriles avec paroxysmes douloureux et hémorragies anales plus ou moins abondantes. Tenesme, épreintes, selles fréquentes : 18 à 20 par jour. Evacuations très rapides après les repas.

Cet ensemble de phénomènes paroxystiques durait pendant une quinzaine de jours, puis diminuait et l'état de la malade devenait meilleur pendant un mois approximativement.

La malade a des antécédents personnels très chargés : à 14 ans elle fait une scarlatine, à 15 ans et demi elle a ses premières règles, très abondantes et allongées. A 16 ans 1/2 la malade fait un R.A.A., et à 17 ans elle est opérée de l'appendicite. A 21 ans, on fait à Mme M..., une ovariectomie. A 28 ans, elle fait une éventration et à 37 ans, elle subit une cholécystectomie, à 39 ans, elle présente des hémorroïdes et à 42 ans une hydarthrose, dont la ponction montre la présence de l'albumine.

Enfin à 45 ans, débute son rétrécissement anal, qui nécessite l'établissement d'un anus iliaque gauche.

On apprend que sa mère est morte à 33 ans de tuberculose pulmonaire et que la malade a eu deux enfants morts tous les deux de méningite tuberculeuse, l'un a huit mois et l'autre a trois ans.

Nous voyons la malade pour la première fois au mois d'avril 1938. Elle présente à ce moment de la diarrhée, alternant avec de la constipation, des douleurs à type de brûlures entraînant l'insomnie, dans le petit bassin, des hémorragies et des écoulements de pus jaune-verdâtre par l'anus accompagnés de douleurs vives. La température qui est normale le matin monte le soir à 38°7 (il en est ainsi depuis 3 ans).

La malade est très amaigrie et pâle.

A l'examen la région anale ne présente rien d'anormal ; au toucher rectal, le canal anal semble libre, mais au-dessus, le doigt parvient à un rétrécissement à peine franchissable, aux bords indurés.

Il ne semble pas que le tissu inflammatoire ait envahi le pourtour du rectum, qui reste assez mo-

bile. Il y a, cependant, une sensibilité assez vive au cours de ces essais de mobilisation.

Coup sur coup la malade subit deux interventions pour son rétrécissement. Elle ne se remet que très lentement et reste très pâle.

La biopsie montre du tissu inflammatoire, mais pas d'amibes.

Le 15 mai 1938 on fait une première numération :

H. 75 %.

G.R. : 4.000.000.

G.B. : 8.750.

Polý N. : 68.

Lympho : 3.

Grand Mono : 8.

Moyen Mono : 13.

Eosino : 10.

La malade reçoit alors 6 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire par jour.

Elle ne cesse pas de saigner, cependant une numération pratiquée le 30 Mai 1938 montre une augmentation notable de l'hémoglobine et des globules rouges. La malade se sent, d'ailleurs, mieux depuis qu'elle suit ce traitement :

H. 90 %.

G.R. : 4.200.000.

G.B. : 9.687.

Poly N. : 69.

Poly Eosino : 4.

Lympho : 9.

Grand Mono : 8.

Moyen Mono : 10.

La malade continue à prendre son extrait globulaire. On constate une grande amélioration de l'état général et le retour de l'appétit, si bien qu'elle peut quitter l'hôpital du 7 août au 16 septembre pour se reposer à la campagne.

Pendant ce mois, elle ne prend pas d'extrait glo-

bulaire et à son retour on la trouve pâle et anémisée. Nous ne la revoyons que vers le 23 octobre et une numération faite à ce moment donne :

H. : 85 %.

G.R. : 3.300.000.

G.B. : 5.625.

Poly N. : 72.

Poly Eosino : 2.

Moyen Mono : 13.

Grand Mono : 13.

Ce n'est que le 17 octobre que la malade recommence à prendre 6 comprimés d'extrait globulaire par jour.

La malade suit d'ailleurs ce traitement volontiers car elle trouve qu'il lui fait du bien.

Une numération partielle faite le 14 novembre 1938 montre :

H. 85 %.

G.R. 4.680.000.

L'état de la malade est aussi bon qu'il peut l'être dans les circonstances — elle continue, en effet, à saigner et son tube digestif est loin de présenter un fonctionnement satisfaisant.

On semble avoir renoncé définitivement à toute nouvelle intervention chirurgicale.

Etant donné que la malade continue à saigner d'une façon ininterrompue et que son organisme présente un état très délabré, les résultats que nous avons obtenus nous semblent particulièrement intéressants.

OBSERVATION N° 7

Anémie chirurgicale

Diverticule du duodenum avec anémie

Mme G..., âgée de 58 ans, entre dans le service pour Meloena, le 1^{er} octobre 1938.

Les selles sont noires depuis environ huit jours. Au début, il y eut un peu de sang rouge.

C'est la quatrième fois que le *Meloena* se reproduit.

Il fit son apparition pour la première fois il y a quatre ans (durée : deux semaines), une deuxième fois à une date qui n'a pu être précisée et la troisième fois au mois de mai de cette année (durée : 12 à 15 jours).

L'interrogatoire nous révèle que la malade mange sans appétit, mais il n'y a pas de dégoût pour les graisses et les viandes.

Elle digère mal. Aussitôt après les repas, elle ressent des pesanteurs et des gonflements de l'abdomen : il lui faut se délayer.

Brûlures deux heures après les repas, calmées par les alcalins.

Renvois, qui cependant ne semblent pas acides et n'ont pas de mauvais goût particulier.

La malade fait remonter ces symptômes à plus de vingt ans.

On note une périodicité assez nette de ces douleurs : période de 15 jours trois semaines pendant lesquelles elle souffre tous les jours après tous les repas, séparés par des périodes d'accalmies de durées variables.

On ne note pas une exacerbation de ces signes douloureux aux moments des périodes hémorragiques, mais au contraire, un apaisement.

La malade est une constipée habituelle et remarque parfois quelques glaires dans ses selles.

Au moment des poussées de *Méloena*, la malade est parfois subictérique.

Actuellement, la malade est soignée en oto-rhino-laryngologie pour une rhinite chronique. Il n'y a pas très longtemps elle a subi une paracentèse bilatérale.

Elle tousse et crache beaucoup, mais à l'examen des poumons on ne constate aucun signe pathologique et il est fort probable que c'est la rhinite qui en est responsable.

La malade ressent des palpitations qui semblent être en relation avec la faiblesse provoquée par son Mèloena.

Mme G..., a eu sa ménopause à l'âge de 40 ans, elle était bien réglée jusque là.

Dans ses antécédents, on note une atteinte de paludisme à l'âge de 14 ans et une fièvre typhoïde en 1920.

Elle a eu plusieurs otites successives et un furoncle du conduit auditif. Depuis, elle se plaint de céphalées.

La malade est très pâle et présente un aspect fatigué.

L'examen ne révèle rien d'anormal, notamment aucune douleur particulière à la palpation de l'abdomen.

Une numération effectuée le 5 octobre montre un état anémique assez prononcé :

H. : 50 %.

G.R. : 3.350.000.

G.B. : 12.000.

Poly N. : 63.

Poly Eosino : 1.

Poly Baso : 0.

Mono : 6.

Lympho : 28.

Transition : 2.

Du 6 au 20 octobre, on fait à la malade une série d'injections intra-musculaires (2 cc.) d'un extrait hépatique d'origine étrangère, réputé pour son efficacité.

Une nouvelle numération pratiquée le 18 octobre,

montre, cependant, une nouvelle baisse globulaire quoique l'hémoglobine ait augmenté :

H. : 60 %.

G.R. : 3.220.000.

G.B. : 5.600.

Poly N. : 70 %.

Poly Eosino : 1.

Mono : 5.

Lympho : 22.

Transition : 2.

On donne alors à la malade 9 comprimés d'extrait globulaire de 0 gr. 035 pro die.

Le Méloena ne semble cependant pas s'arrêter et continue pendant tout le temps — certains jours, la malade a des selles noires, d'autres fois elles ont un aspect normal, mais les examens pratiqués y décèlent la présence de sang.

Les examens radiologiques montrent la présence d'une image diverticulaire aux environs de l'angle duodeno-jéjunal.

On décide d'intervenir et l'on passe Mme G... dans un service chirurgical.

Le 30 octobre, on pratique une troisième numération qui montre que le nombre de globules s'est sensiblement maintenu, malgré le Méloena, l'hémoglobine a encore augmenté de 5 %.

H. : 65 %.

G.R. : 3.240.000.

G.B. : 6.562.

Poly N. : 59.

Poly Eosino : 4.

Poly Baso : 3.

Grand Mono : 18.

Moy. Mono : 15.

Lympho : 1.

Le 31, on pratique une transfusion de 200 gram-

mes pour préparer la malade à l'intervention qui a lieu le 4 novembre.

La veille de l'intervention on pratique une dernière réaction de Meyer dans les selles — elle est toujours positive.

A l'intervention, on découvre, en effet, un diverticule de l'angle duodéno-jéjunal comme la radiographie le faisait prévoir. On en effectue l'ablation.

Le 8 novembre, on remet la malade à l'extrait globulaire — 9 comprimés par jour.

Une quatrième numération faite le 16 novembre montre une notable augmentation des hématies et de l'hémoglobine :

H. : 75 %.
G.R. : 3.600.000.
G.B. : 5.937.
Poly N. : 61.
Poly Eosino : 3.
Poly Baso : 1.
Moy. Mono : 15.
Grand Mono : 14.
Lympho : 6.

La malade reprend des forces et se sent bien mieux.

Une dernière numération est pratiquée le 22 novembre, elle montre que l'hémoglobine et les hématies continuent à monter :

H. 80 %.
G.R. : 3.880.000.
G.B. : 5.600.
Poly N. : 65.
Poly Eosino : 1.
Poly Baso : 0.
Mono : 4.
Lympho : 30.

On constate de l'anisocytose et de la poïkilocytose.

La malade quitte l'hôpital quelques jours plus tard.

OBSERVATION N° 8

M. E..., Ulcus gastrique à forme anémique

Le malade, âgé de 47 ans, dessinateur, entre dans le Service pour des douleurs abdominales.

Ces douleurs, siègent dans la région ombilicale, irradient à tout l'abdomen, parfois dans les lombes.

Elles surviennent quatre heures environ après les principaux repas.

Elles s'accompagnent de vomissements, dans lesquels le malade ne remarque pas de parcelles alimentaires.

Après ce premier vomissement, le malade est calme pendant environ une heure. A ce moment, il se fait vomir à nouveau, et après ce vomissement provoqué il est définitivement calmé.

Le début de ces accidents remonte à environ 7 ans. Depuis cette époque, M. E. suivait un traitement par vaccin et un régime.

Son état s'est aggravé assez récemment, le 7 mars 1937 il fait une première crise aiguë qui a le caractère ci-dessus.

Du 11 mars au mois d'août il ressent des douleurs vagues. Vers le 16 août, survient une nouvelle crise qui dure pendant 15 jours et pendant laquelle le malade maigrit de 4 kilogrammes.

Il n'a jamais présenté de constipation mais au contraire de la diarrhée. Ses selles n'ont jamais été colorées en noir.

Dans ses antécédents on retrouve une fièvre typhoïde à l'âge de 16 ans, plus tard le malade a fait un séjour aux Colonies.

A l'examen, on est frappé par l'état d'émaciation du malade.

L'abdomen est souple, mais gargouillant surtout

dans les régions iliaques. On ne trouve pas de sensibilité particulière.

Le foie est légèrement ptosé, mais non augmenté de volume. Il déborde de deux travers de doigts le rebord costal.

La rate est normale, la langue est saburrale.

Le cœur est normal, mais un peu rapide, la tension artérielle est à 16-7,5.

Le malade respire normalement et l'examen de son système nerveux montre une intégrité parfaite.

Les radiographies en série font soupçonner la présence d'un ulcère de la petite courbure. On décide l'intervention (gastrectomie).

Celle-ci est pratiquée le 25 octobre et les suites en sont normales.

Le malade étant très pâle on fait une numération qui montre :

H. : 55 %.
G.R. : 2.720.000.
G.B. : 13.000.
Polv N. : 72.
Poly Eosino : 2.
Poly Baso : 1.
Moy. Mono : 11.
Grand Mono : 12.
Lymphocyte : 2.

On donne alors au malade 9 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire.

Le 4 novembre, nouvelle numération :

H. : 60 %.
G.R. : 2.200.000.
G.B. : 10.200.

On constate donc une légère augmentation de l'hémoglobine et une diminution assez sensible des globules rouges. Ce phénomène se produisant quelquefois au début d'un traitement par l'extrait globulaire, cette médication est continuée.

L'avenir nous montre que cette persévérance n'a pas été inutile, car une numération effectuée le 20 novembre montre une augmentation très sensible de l'hémoglobine et quant aux globules rouges, leur nombre a presque doublé :

H. : 80 %.

G.R. : 4.135.000.

OBSERVATION N° 9

Madame J..., 35 ans, métrorragie

La malade vient de faire une métrorragie abondante après un avortement.

La numération montre :

H. : 85 %.

G.R. : 2.890.000.

G.B. : 6.700.

On lui donne 4 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire par jour et on refait une numération 8 jours plus tard :

H. : 85 %.

G.R. : 3.040.000.

G.B. : 6.400.

Depuis le début du traitement, l'appétit a augmenté d'une façon très nette. L'état général est très amélioré.

Une numération pratiquée 29 jours après la métrorragie montre :

H. : 95 %.

G.R. : 4.250.000.

G.B. : 6.800.

OBSERVATION N° 10

Infection puerpérale suivie d'anémie

La malade entre à la Maternité le 3 mai 1938 à 2 h. 30 du matin, ayant ressenti les premières douleurs environ 2 heures plus tôt.

Elle accouche à 8 heures du matin le même jour d'un garçon pesant 3 kg. 550 (Placenta 750 gr.).

Délivrance artificielle sous anesthésie à 9 h. 15.

Glace sur l'utérus, sérum artificiel, ergotine.

Entre l'accouchement et la délivrance, la malade a perdu beaucoup de sang et le pouls était monté à 124 pulsations par minute.

Les jours suivants, la malade présente un état fébrile. On lui donne 8 comprimés de Rubiazol par jour. La température reste au-dessous de 38°.

La malade étant très pâle, on lui donne à partir du 9 Mai de l'extrait hépatique buvable.

Une numération pratiquée le 10 mai montre :

H. : 70 %.

G.R. : 3.150.000.

G.B. : 9.375.

La formule n'a pas été faite.

Le 11 mai, l'extrait hépatique est remplacé par 6 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire.

L'examen hématologique du 20 mai donne :

H. : 90 %.

G.R. : 5.125.000.

G.B. — Lysés par accident.

La malade quitte l'hôpital en parfait état de santé.

OBSERVATION N° 11

Infection puerpérale suivie d'anémie

Mme J..., entre en service le 23 avril 1938. C'est une jeune femme de 28 ans. A 12 h. 30 du matin accouchement spontané, mais très douloureux et laborieux d'un garçon pesant 3 kg. 950 grs. Délivrance spontanée.

Le 24 avril, légère poussée thermique.

Le 25, le thermomètre monte à 38°.

Le 27, frisson, température à 40°3, lochies fétides.

Traitement : rubiazol, sérum de Vincent, injections intra-utérines et injection intra-musculaire de post-hypophyse.

Baisse rapide de la température et amélioration de l'état général dans les jours qui suivent.

Le 3 mai, devant la pâleur de la malade et l'anémie démontrée par la numération, extrait hépatique par la bouche.

Première numération :

H. 65 %.

G.R. : 2.750.000.

G.B. : 11.500

Poly N. : 55.

Poly Eo. : 0,1.

Mono : 44.

Lympho : 11.

Du 8 au 12 mai, nouvel épisode fébrile. A ce moment, on constate un souffle systolique de la pointe, l'utérus reste gros et douloureux.

Le prélèvement intra-utérin, révèle une flore polymicrobienne :

entérocoques

colibacilles

cocci Gram. —

L'examen des urines et l'hémoculture restent négatifs.

Le 9 mai, l'extrait hépatique, est remplacé par 4 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire.

A partir du 12 mai, amélioration très nette de l'état général de la malade.

Deuxième numération, pratiquée le 16 Mai :

H. : 75 %.

G.R. : 3.600.000.

G.B. : 8.000.

La malade reprend des forces, l'appétit revient, la température reste normale.

Le 26 mai, la troisième numération montre :

H. 80 %.

G.R. : 4.285.000.

G.B. : 6.500.

Peu de temps après la malade quitte le service et n'a pas été revue.

OBSERVATION N° 12

Mme M..., anémie post-infectieuse

La malade entre dans le service le 9 octobre 1938.

Grossesse de 8 mois environ, albumine dans les urines, utérus très tendu. Les bruits du cœur ne sont pas perçus.

On pose le diagnostic de décollement prématuré de placenta normalement inséré.

Pas de dilatation, douleurs lombaires, pas de contractions utérines. Césarienne à 1 h. 45.

Rachianesthésie. On commence l'intervention comme pour une césarienne basse ordinaire.

On trouve un utérus marbré sur le fond, la face antérieure et surtout sur la face postérieure.

Incision du segment inférieur avec l'espoir que l'on pourra laisser l'organe en place.

Extraction d'un enfant mort pesant 2 kg. 200.

Délivrance en avalanche pesant 370 grammes.

Après réflexion, on décide d'enlever l'utérus à cause de l'étendue de l'infiltration sanguine.

Hystérectomie totale sans incidents, fermeture en trois plans sans drainage.

500 cc. de sérum glucosé rectal.

Suites opératoires normales.

Le 31 octobre la femme se plaint d'un point de côté gauche survenu brusquement dans la nuit.

Depuis, le point de côté persiste accompagné d'un certain degré de dyspnée, la température est à 38°, mais il n'y a pas de toux, ni d'expectoration.

En même temps, la malade ressent des douleurs dans les membres inférieurs, qui sont infiltrés, blancs, difficiles à mouvoir. Immobilisation dans des gouttières.

La malade reçoit 8 comprimés pro die de Rubiazol.

La température évolue autour de 39°, le pouls est rapide.

Le 17 novembre 1938, devant la pâleur de la malade, on lui fait une première numération :

H. : 55 %.

G.R. : 2.700.000.

G.B. : 12.500.

Le même jour, on commence le traitement par l'extrait globulaire. La malade reçoit journellement 140 mgr. de principe en injection intra-musculaire.

Mme M..., a reçu en tout huit injections, qui ont dû être arrêtées à cause de l'incommodité qu'il y avait à piquer une malade totalement immobilisée.

Elles ont été remplacées par 9 comprimés de 35 mgr. pro die par voie buccale.

L'état infectieux persiste. Pendant quelques temps, même la malade a du mal à remuer un bras.

La température baisse cependant un peu et évolue autour de 38°.

On fait une seconde numération le 2 décembre 1938 qui montre :

H. : 75 %.

G.R. : 2.955.000.

G.B. : 7.187.

Malgré son état infecté, l'hémoglobine et les globules rouges de la malade ont donc remonté depuis la première numération datant d'il y a 15 jours.

A partir du 18 décembre, la température descend à la normale, la malade se recolore, mange bien, reprend des forces et se trouve bien mieux.

On pratique une troisième numération le 9 janvier 1939 :

H. : 100 %.

G.R. : 4.050.000.

G.B. : 7.437.

OBSERVATION N° 13

M. H..., pleurésie ayant provoqué un état anémique

Le malade âgé de 30 ans entre dans le service le 1^{er} octobre 1938. Il est au trente-cinquième jour de sa maladie, dont le début remonte au 25 août.

A ce moment, le malade avait présenté de la température à 39°, un point de côté thoracique gauche, de la dyspnée et une toux fréquente.

Pendant 5 à 6 jours la température avait oscillé entre 39 et 40°.

Le 1^{er} septembre le malade entre à l'hôpital de Rouen avec une température élevée oscillante, entrecoupée de périodes de rémission, une expectoration abondante, parfois sanglante, toujours purulente, de la fétidité de l'haleine. La recherche des B. K. reste négative.

On pose le diagnostic de bronchopneumonie.

Le malade fait plusieurs hémoptysies durant ce mois de Septembre et présente une expectoration fétide par intermittence.

On constate à gauche un épanchement pleural, la ponction montre un liquide louche.

Le 20 septembre, la radiographie confirme un épanchement de la base gauche avec refoulement du cœur. Il n'y a pas de lésions parenchymateuses visibles.

La température continue à osciller entre 37°5 le matin et 38°8 le soir. L'état général est stationnaire.

M. H... est transféré à Paris sur sa demande.

On ne trouve chez le malade aucun antécédent pulmonaire ; d'origine albanaise, il n'a jamais présenté de dysenterie.

Au moment où nous le voyons, le malade présente toujours une expectoration purulente, rosée, abondante, fétide par intermittence.

L'examen du thorax montre à la base gauche une matité, une abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire. Il n'y a pas de souffle, pas de pectoriloquie.

La ponction montre un liquide citrin louche.

Tous les autres appareils sont normaux.

Le malade est mis à un traitement anti-infectieux.

L'examen bactériologique du liquide retiré de sa plèvre montre des pneumocoques en abondance.

Le 29 octobre, on fait une numération qui montre :

H. : 70 %.

G.R. : 2.380.000.

A partir de cette date, le malade reçoit 6 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire par jour.

Le 4 novembre il a :

H. : 75 %.

G.R. : 2.860.000.

Le 14 novembre :

H. : 85 %.

G.R. : 4.560.000.

La température est sensiblement normale, le malade prend régulièrement du poids et ressent un bien-être général.

Le 16 novembre il part en convalescence et n'a pas été revu.

OBSERVATION N° 14

Mme K..., 30 ans. Brûlures étendues

En voie de guérison. Mauvais état général, presque cachectique.

La malade est très pâle, les conjonctives et les muqueuses décolorées. La numération montre :

H. : 80 %.

G.R. : 2.740.000.

G.B. : 19.400.

On donne à la malade 6 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire par jour.

Une numération, faite 17 jours après le début du traitement, montre une notable augmentation d'hémoglobine et du nombre des globules rouges, les globules blancs accusent par contre une chute prononcée :

H. 90 %.

G.R. : 2.960.000.

G. B. : 10.400.

L'appétit est devenu bien meilleur, la malade se sent mieux et le paraît.

On refait une troisième numération 5 jours plus tard :

H. : 95 %.

G. R. : 3.670.000.

G. B. : 6.500.

On constate que le nombre de globules rouges a effectué un véritable bond, quant aux globules blancs ils sont revenus à un taux normal.

On augmente cependant la dose journalière et donne à la malade 8 comprimés par jour.

Une nouvelle numération faite 5 jours plus tard, révèle que le nombre de globules rouges est voisin de la normale.

H. 95 %.

G. R. : 4.420.000.

G. B. : 5.700.

L'état général est très bon.

Nous revoyons la malade 9 mois plus tard. Elle se porte parfaitement bien, le taux de l'hémoglobine, le nombre des hématies et des leucocytes sont normaux.

OBSERVATION N° 15

Mlle Ch..., 54 ans, cancer du sein

Très mauvais état général, anémie.

L'état général de la malade est si mauvais que

l'on hésite à intervenir, malgré un état local assez bon.

Une numération confirme l'impression d'anémie.

H. : 75 %.

G.R. : 2.320.000.

G. B. : 5.000.

On donne alors à la malade 4 comprimés d'extrait globulaire par jour.

Quinze jours après le début du traitement la malade semble améliorée, l'appétit est meilleur. La numération montre :

H. : 80 %.

G.R. : 2.580.000.

G.B. : 6.200.

On décide alors d'intervenir. L'opération se passe sans incidents, les suites opératoires sont normales.

On donne à la malade 6 dragées par jour et 10 jours après l'intervention on effectue une numération :

H. : 90 %.

G. R. : 3.540.000.

G. B. : 7.400.

On voit donc que malgré l'intervention, le nombre des hématies a augmenté de presque 1.000.000; quant au taux des hémoglobines il a atteint la normale.

On donne à la malade 8 comprimés par jour et 10 jours plus tard on constate :

H. : 90 %.

G. R. : 4.500.000.

G. B. : 6.600.

On arrête le traitement quelque temps après : l'état général et l'appétit sont très satisfaisants.

Nous revoyons la malade deux mois plus tard. Elle va très bien :

H. : 90 %.

G.R. : 4.620.000.

G. B. : 7.400.

OBSERVATION N° 16

Josette S.... 2 ans

L'enfant est amenée à la consultation pour adénopathie cervicale, constipation, anorexie. La Cutiréaction est négative. Le poids est de 13 kgs.

A l'examen, on se trouve en présence d'une enfant pâle, à l'abdomen légèrement ballonné. La palpation révèle la présence de nombreux petits ganglions roulant sous les doigts dans les régions cervicales, inguinales et axillaires.

Le 2 novembre 1938 on fait une numération :

H. 80 %.

G. R. : 3.980.000.

G. B. : 7.600

V. G. : 1.

Poly N. : 40.

Poly Eosino : 1.

Mono : 3.

Lympho : 56.

On donne à l'enfant de l'extrait hépatique par la bouche et de l'huile de foie de morue.

Nous la revoyons le 23 novembre. L'état général et l'appétit sont meilleurs, mais l'enfant vomit son huile de foie de morue, le poids a augmenté de 200 gr.

On décide alors de faire une série de rayons ultraviolets. On donne en outre une solution vitaminée par la bouche. La numération du 23 novembre montre :

H. 85 %.

G. R. : 3.880.000.

G. B. : 6.000.

V. G. : 1,1.

Poly N. : 31.

Poly Eosino : 1.

Mono : 4.

Lympho : 64.

Le 28 novembre on donne à l'enfant deux comprimés de l'extrait globulaire à 0 gr. 035.

La mère nous ramène sa fillette le 14 décembre et nous apprend qu'elle n'a pas voulu prendre les comprimés que nous lui avions recommandé d'écraser et donner dans une bouillie.

La numération montre une nouvelle petite baisse du nombre des hématies, ce qui n'est pas pour nous surprendre :

H. : 85 %.
G. R. : 3.640.000.
G. B. : 4.800.
V. G. : 1,1.
Poly N. : 36.
Poly Eosino : 3.
Mono : 6.
Lympho : 60.

Nous donnons alors à l'enfant 4 comprimés d'extrait globulaire en recommandant à la mère de bien les écraser et de les donner dans quelque chose de sucré qui en masque le goût.

La mère nous apprend d'autre part que l'enfant refuse de prendre sa solution vitaminée.

Une nouvelle numération est faite le 21 décembre 1938 :

H. : 85 %.
G. R. : 4.360.000.
G. B. : 6.400.
V. G. : 1.
Poly N. 32.
Poly Eosino : 3.
Mono : 2.
Lympho : 64.

L'enfant est revue le 7 janvier 1939. Elle vient d'être enrhumée et a de nouveau perdu l'appétit. L'extrait globulaire a été arrêté le 1^{er} janvier. Malgré tout, l'état général se maintient et la numération

montre un état stationnaire, le poids est toujours à 13 kg. 200 :

H. : 80 %.
G. R. : 4.320.000.
G. B. : 10.800.
V. G. : 0,9.
Poly N. : 47.
Poly Eosino : 4.
Poly Baso : 1.
Lympho : 45.
Mono : 3.

Nous donnons à l'enfant un granulé vitaminé pour remplacer la solution.

Revue le 14 du même mois, l'enfant présente un bon état général, la constipation a disparu sans l'aide de médicament. L'enfant a bien pris son extrait globulaire, mais pas le granulé vitaminé.

On continue la médication par l'extrait globulaire et on remplace le granulé vitaminé par une solution de vitamine A et D.

La mère nous dit qu'elle constate un grand changement depuis le début du traitement : l'enfant a retrouvé sa bonne humeur, l'appétit, le sommeil calme et profond, la digestion et la garde-robe ne laissent rien à désirer.

OBSERVATION N° 17

C... M..., 20 mois (fille)

L'enfant présente un mauvais état général et une anémie assez prononcée à la suite d'une infection rhino-pharyngée accompagnée de bronchite.

Pâleur, toux, manque d'appétit, l'enfant est grognon.

Le 5 janvier 1939 le poids est de 11 kgs et la numération montre :

H. : 70 %.
G.R. : 3.260.000.

G.B. : 6.400.

V.G. : 1.

Poly N. : 49.

Mono : 7.

Lympho : 39.

Noyaux libres : 4.

Myélo neutro : 1.

Revue le 7 janvier, on constate que la Cuti est négative. La petite fille présente en outre des ganglions cervicaux, inguinaux et axillaires. L'enfant manque toujours d'appétit.

On donne à l'enfant 3 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire, qu'on recommande à la mère de bien écraser.

Le 7 janvier, le poids est de 11 kg. 100, l'hémoglobine à 70 % et les globules rouges à 3.160.000.

L'enfant est revue le 21 du même mois et semble aller bien mieux. La numération partielle montre :

H. : 80 %.

G.R. : 3.560.000.

Le 28, le poids n'a toujours pas varié, mais l'état général est excellent et l'appétit très satisfaisant. Au point de vue hématologique, on constate :

H. : 85 %.

G.R. : 3.800.000.

On continue le traitement par extrait globulaire et on donne en outre à l'enfant une solution de Vitamine D.

Le 11 février :

H. : 80 %.

G.R. : 4.006.000.

OBSERVATION N° 18

P... G..., 7 ans, fille

L'enfant est amenée par l'Assistance Scolaire parce qu'elle s'endort en classe l'après-midi. Très somnolente le soir, elle semble toujours fatiguée.

La Cuti-réaction et la radioscopie sont négatives. L'enfant manque d'appétit, le sommeil nocturne est agité, on soupçonne une intoxication oxycarbonée chronique.

L'enfant pèse 21 kgs. La numération du 13 janvier montre :

H. 70 %.
G.R. : 3.820.000.
G.B : 6.000.
V.G. : 0,8.
Poly N : 70.
Poly Eosino : 4.
Mono : 5.
Lympho : 21.

On revoit l'enfant une semaine plus tard : son état semble inchangé. Numération :

H. 75 %.
G.R. 3.700.000.

On prescrit à ce moment 2 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire trois fois par jour.

Revue le 4 février, le tableau hématologique présente une nette amélioration :

H. : 90 %.
G.R. : 4.100.000.

Meilleur état général, plus de somnolence, mais le poids est stationnaire. On continue le même traitement.

OBSERVATION N° 19

U... R..., 15 mois et demi, garçon

L'enfant est amené à l'hôpital par une dame visiteuse, le 5 décembre 1938.

Né d'une mère présentant une bacilliose discrète (lésions à la radio, motivant un séjour au préventorium, mais pas de B. K. dans les expectorations), l'enfant est presque aussitôt placé en nourrice à la campagne.

Le 4 décembre, la personne qui l'a amené à l'hôpital, s'aperçoit qu'il est triste et fatigué. Il présente en outre un ganglion derrière l'oreille gauche, et fait un peu de température.

L'enfant est vu par un médecin, puis par un oto-rhino-laryngologiste qui recommandent son transport dans un service de pédiatrie.

A son entrée dans le service, l'enfant est pâle et amaigri. La température est de 39°2.

Dans la région latéro-cervicale gauche, on constate une tuméfaction dure du volume d'un œuf de pigeon. Au-dessous de cette masse, se trouvent quelques ganglions durs et mobiles. L'enfant présente un léger trismus, d'ailleurs sa gorge est un peu rouge et la déglutition douloureuse, le nez coule quelque peu.

L'examen des oreilles est négatif.

Le 12 décembre, la tuméfaction cervicale ne présente aucun changement.

La Cuti-réaction est négative et la radioscopie ne révèle rien d'anormal.

L'oto-rhino-laryngologiste décide de faire la paracentèse de l'oreille gauche, qui donne issue à une goutte de pus.

On applique des pansements au Collargol sur la tuméfaction cervicale.

Le 14 décembre, on injecte à l'enfant un 1/2 cc. de propidon, à la suite duquel on constate les jours suivants une amélioration du côté de l'adénopathie.

Le 16 décembre, injection de 1 cc. de propidon.

L'enfant est un peu plus gai, mais reste toujours pâle.

Le 17 décembre on décide de faire une numération globulaire.

H. 70 %.

G.R. : 3.500.000.

G.B. : 10.000.

Poly N. : 71.
Poly Eosino : 1.
Monocytes : 7.
Lympho : 20.
Myélo N. : 1.

A ce moment, l'enfant présente une toux coqueluchoïde, à cause de laquelle on décide de l'isoler, mais il aurait déjà eu la coqueluche.

Le 18 décembre, injection de 1 cc. 1/2 de propidon, qui provoque une réaction fébrile à 38°. L'adénite regresse, l'oreille coule abondamment.

Le 24 décembre, l'enfant fait une poussée fébrile à 38°2, et l'oreille ne coule plus.

L'examen du spécialiste montre une otite moyenne bilatérale et la paracentèse double donne lieu à un écoulement purulent abondant.

L'enfant est toujours très pâle. Le 26 on lui donne 3 comprimés de 0 gr. 035 d'extrait globulaire. La numération faite le 28 décembre, montre :

H. : 70 %.
G.R. : 3.400.000.
G.B. : 6.800.
V.G. : 1.
Poly Neutro : 52.
Poly Eosino : 0,5.
Mono : 7.
Lympho : 37.
Noyaux libres : 2.
Cel. de Turck : 1,5.
Plaque rétic. : 1 % leucocytes.

Le 5 janvier 1939, à cause de la température qui est à 38° depuis deux jours, on refait une paracentèse droite, qui donne lieu à un écoulement de pus.

Le 6 janvier, arrêt d'extrait globulaire qu'on remplace par le rubiazol. Numération :

H. : 70 %.
G.R. : 3.200.000.

G.B. : 4.400.
V. G. : 1,1.
Poly Neutro : 20.
Poly Eosino : 1.
Mono : 24.
Lympho : 46.
Métamyélo : 3.
Noyaux libres : 6.

Le 9 janvier, la température, qui était à 37-38°, monte tout à coup à 39°6. A l'auscultation, on constate quelques râles de bronchite et une nouvelle paracentèse donne lieu à un écoulement purulent à droite. L'enfant reçoit toujours du rubiazol. Le 10 janvier, l'enfant va mieux et on lui donne de nouveau trois comprimés d'extrait globulaire par jour.

La numération pratiquée le 30 janvier montre :

H. : 80 %.
G.R. : 4.000.000.
G.B. : 10.000.
V.G. : 1.
Poly N. : 53.
Mono : 8.
Lympho : 39.

Cependant l'enfant, qui a fait de la diarrhée, continue à avoir un écoulement purulent des oreilles.

II

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Nous venons de rapporter dix-neuf observations, qui permettent, nous semble-t-il, de tirer certains renseignements d'ordre général quant à l'efficacité thérapeutique de notre extrait globulaire.

Naturellement, les quatre cas de maladie de Biermer (observations 1-4) que nous avons eu l'occasion de traiter attirent notre attention plus particulièrement.

La notion, désormais classique, de l'efficacité quasi-spécifique de l'hépatothérapie dans l'anémie Biermerienne, justifie amplement toutes les hésitations que nous avons ressenties à remplacer ce traitement éprouvé par l'extrait globulaire.

Notre satisfaction n'en a été que plus grande d'avoir obtenu un résultat nettement positif dans deux cas sur les quatre malades observés.

En effet, l'observation n° 1 nous a montré qu'il était possible de ramener le nombre des globules rouges, dangereusement bas au début (750.000), à un niveau tout à fait normal par un traitement à l'extrait globulaire.

Nous tenons à souligner immédiatement deux particularités que nous avons constatées chez cette malade :

1° Le principe anti-anémique tiré des globules rouges, qui se montre en général parfaitement efficace dans les anémies autres que la maladie de Biermer par la voie buccale (voir plus bas), a fait preuve d'une activité relative par cette voie comme médication d'attaque et d'un pouvoir tout à fait remar-

quable en injections intra-musculaires, se comportant, par conséquent, d'une façon tout à fait analogue à la médication hépatique (Chevallier).

Une fois l'état de la malade sensiblement amélioré, la voie buccale s'est montrée très suffisante pour parachever le résultat obtenu. Depuis, une petite quantité d'extrait, prise sous forme de comprimés, suffit pour maintenir la malade en parfait équilibre et semble donc être une médication d'entretien de premier ordre.

2° Chez la même malade, le foie de veau crû et les extraits hépatiques associés au fer se sont montrés comme étant capables seulement de maintenir le niveau atteint par l'extrait globulaire et non de l'élever au-dessus de ce niveau.

Dans notre second cas (observation n° 2), il s'agissait d'une malade présentant une maladie de Biermer depuis le mois d'août 1936 et qui faisait une rechute au moment où nous l'avons vue. Traitée par un extrait hépatique injectable, cette médication avait fait remonter le nombre de ses globules d'environ 500.000, mais semblait impuissante à améliorer la malade davantage.

Chez cette malade le principe anti-anémique globulaire a été administré par voie intra-musculaire dès le début du traitement et a permis de tirer d'utiles renseignements quant à la dose optima dans la maladie de Biermer. En effet, l'injection de 140 mgrs de notre extrait a provoqué une notable augmentation du nombre des hématies. Le même extrait injecté ensuite à raison de 0 gr. 070 pro die est arrivé à ramener le nombre des hématies à un niveau normal, mais plus lentement et non sans un léger abaissement tout à fait passager.

Nous croyons donc que la dose de 140 mgrs., injectée journellement, représente bien celle qui peut donner des résultats rapides et intéressants, tandis

que la dose quotidienne de 70 mgrs est d'une action plus lente et moins fidèle dans les cas urgents

Nous étions donc agréablement surpris de constater l'efficacité très satisfaisante de l'extrait globulaire au cours des deux cas d'anémie Biermerienne dans lesquels les résultats obtenus ont été au moins égaux, sinon supérieurs, à ceux obtenus avec l'hépatothérapie.

Dans les deux autres cas d'anémie pernicieuse que nous avons eu à traiter les résultats ont été moins favorables, mais aussi moins convaincants : en effet, dans un de ces cas (observation n° 3) il s'agissait d'un malade de consultation, et dans l'autre la malade était porteuse d'une spécificité ancienne. D'ailleurs, dans ces deux cas, l'extrait globulaire avait commencé par donner des résultats et ce n'est qu'à la longue que son activité sembla diminuer. On remarquera que notre malade n° 3 a pu être maintenu à un taux satisfaisant pendant environ 5 mois grâce à l'extrait globulaire.

Il nous semble que deux hypothèses peuvent être envisagées dans ce troisième cas :

1° Celle d'une rechute, dans laquelle la médication par voie buccale (obs. n° 3) devenait insuffisante. En raison du genre de vie de notre malade, il ne nous a, malheureusement, pas été permis d'essayer la voie parentérale.

2° Celle d'une sorte d'épuisement de l'action médicamenteuse, que l'on constate dans certains cas même avec les extraits hépatiques les plus actifs et que l'on qualifie parfois d'hépatorésistance.

S'il nous est permis d'ajouter très modestement un avis personnel, nous ne sommes pas loin de penser qu'il n'y a pas de maladie de Biermer, mais simplement des Biermeriens dont chacun fait sa maladie selon son tempérament propre et réagit différemment aux diverses médications auxquelles on peut le

soumettre, si bien que certaines, efficaces chez quelques-uns restent sans effet chez d'autres.

Dans notre quatrième cas, l'action avait d'abord été très nettement favorable (augmentations hebdomadaires aux environs de 500.000), ensuite il s'est produit une chute des globules dont nous avons donné plus haut une explication qui paraît plausible (obs. n° 4).

Au début, nous avons également eu quelques difficultés avec notre extrait injectable que les malades accusaient de provoquer des douleurs, ce qui nous a considérablement gêné, car nous ne pouvions atteindre les doses qui nous auraient semblées nécessaires. Nous sommes arrivés depuis à rendre l'extrait globulaire injectable presque totalement indolore et très bien supporté.

Les autres anémies, dans lesquelles nous avons essayé notre extrait étaient toutes beaucoup moins graves. Il s'y est d'ailleurs montré efficace, soit par voie buccale, soit par voie parentérale comme on l'aura vu en lisant nos observations. Nous les avons groupées selon l'origine de l'anémie

Dans notre observation n° 5, il s'agissait d'un malade faisant une anémie d'origine splénique, accompagnée de Méloëna.

Ce malade a été traité médicalement et amélioré presque exclusivement par l'extrait globulaire, qu'il a reçu par voie buccale et en injections.

Nous disons « presque », car par suite d'une erreur notre malade a reçu une petite quantité d'extrait hépatique (v. obs.) et pendant quelques jours seulement, si bien que son action nous paraît sans importance sur le résultat final.

C'est chez ce malade que nous avons constaté une crise réticulocytaire que nous n'avons pas cherchée dans nos cas de maladie Biermer, nous attachant surtout aux résultats purement cliniques.

Nous nous proposons d'ailleurs, si nous en avons l'occasion, d'étudier plus en détail l'action du principe anti-anémique globulaire dans un travail ultérieur. Chez ce malade la crise réticulocytaire s'est manifestée au sixième jour après l'administration de 9 comprimés de 0 gr. 035 de principe par jour et avant qu'il n'ait reçu le moindre extrait hépatique.

Nous n'allons pas prétendre que cette crise a la même valeur que si elle avait été constatée au cours d'une maladie de Biermer, cependant elle manifeste quand même une réparation très active (32 % réticulocytes) au cours d'une anémie grave.

Nous avons réunis dans les observations n^{os} 5, 6, 7 et 8, les cas d'anémie par hémorragie, surtout par hémorragie chronique.

Dans l'observation n^o 6 il s'agissait d'une femme de 45 ans présentant depuis un certain temps déjà une rectite hémorragique et saignant pour ainsi dire sans discontinuer.

Cette femme, tout en continuant à saigner, a été très améliorée tant au point de vue hématologique que général par l'extrait globulaire administré exclusivement par voie buccale.

De même, dans l'observation n^o 7, la femme porteuse d'un diverticule du duodenum saignait chroniquement, comme le démontrent les recherches du sang effectuées dans ses selles.

Cette malade a été également, malgré que ses hémorragies aient continué, améliorée par l'extrait globulaire. Elle nous a permis de tracer un parallèle intéressant entre l'action de l'extrait hépatique dans les anémies par hémorragies, qui est pour ainsi dire nulle, et celle de l'extrait globulaire, administré per os, (contrairement à l'extrait hépatique fait en injection) qui est arrivé à maintenir la malade au même taux et la remonter rapidement après l'intervention.

Le malade n° 8 atteint d'un ulcus à forme anémique est rapidement amélioré par l'extrait globulaire donné per os après l'intervention.

Enfin, la malade n° 9 accuse un nombre d'hématies voisin de la normale 29 jours seulement après une hémorragie aiguë importante.

Un autre type d'état anémique est représenté dans les observations n°s 10, 11, 12 et 13 par les anémies post-infectieuses.

Dans les observations 10 et 11, il s'agissait de femmes ayant fait des accidents infectieux post-partum et présentant un état hypoglobulique assez prononcé. Comme on l'aura vu en lisant leurs observations, ces deux malades ont été très rapidement améliorés par l'extrait globulaire administré per os.

Dans l'observation n° 12, la malade, à la suite d'accidents infectieux post-partum avait fait une double phlébite et présentait un très mauvais état général et une anémie prononcée. Cette malade a été traitée surtout par voie buccale.

L'amélioration constatée, tant au point de vue état général que de l'anémie a été très nette, sinon très rapide, et à propos de cette malade nous insistons sur l'action très marquée de l'extrait globulaire sur l'hémoglobine qui est montée au taux rarement atteint de 100 %. L'extrait employé ne contient, cependant, que des traces infimes de fer auquel on ne saurait attribuer cette action.

Dans le cas n° 13 il s'agissait d'une pneumococcie traînant depuis plusieurs mois, ayant provoqué une anémie prononcée rapidement guérie par l'extrait globulaire par voie buccale. Dans ce cas aussi l'hémoglobine a effectué une montée très rapide.

Dans l'observation n° 14, chez une grande brûlée, redressement rapide de l'image du sang et de l'état général.

Il est intéressant de noter, que l'extrait globu-

laire, même per os, a une action appréciable dans l'anémie cancéreuse, dont l'observation n° 15 représente un exemple. Chez cette malade, l'extrait a agi avant l'intervention, qui l'a rendue possible, et après celle-ci l'anémie a rapidement disparu sous son action.

Les observations n°s 16, 17, etc., donnent une idée de l'action de notre principe anti-anémique dans les états hypoglobuliques de l'enfance qui sont si fréquents.

CONCLUSIONS

1° L'extrait globulaire lipoidique possède un réel pouvoir hémopoïétique.

2° Son action se manifeste par voie buccale dans de très nombreux cas, où cette voie semble suffisante.

3° Elle est plus nette par voie intramusculaire, surtout quand il s'agit d'anémies graves, ou appartenant au type maladie de Biermer.

4° Dans cette dernière maladie, son action est comparable aux extraits hépatiques, qui ont fait en France l'objet de remarquables travaux de P.-Emile Weil, de Weinberg et Alesa, de Chevallier et de nombreux autres auteurs que nous avons cités dans le chapitre « Hépatothérapie des Anémies ».

5° L'extrait globulaire peut donc utilement suppléer ou même remplacer l'Hépatothérapie, notamment dans les cas d'hépatorésistance.

6° L'extrait globulaire agit sur le nombre des hématies, comme le démontrent toutes nos observations et pour la maladie de Biermer principalement les observations 1 et 2.

7° Il agit sur le taux de l'hémoglobine d'une façon qui nous semble particulièrement énergique, comme nous l'avons constaté chez presque tous nos malades.

Cette action est très nette dans l'anémie Biermerienne (*v. courbe de la maladie obs. n° 2*). Dans les autres types d'anémies ce pouvoir a surtout été très sensible dans l'observation n° 12.

8° Le principe globulaire provoque une amélioration de l'état général caractérisé subjectivement par

la sensation de bien-être que les malades manquent rarement d'accuser et objectivement par leur aspect et appétit.

9° Il en résulte une augmentation de poids que l'on constate généralement.

10° Le principe anti-anémique lipoidique extrait des globules rouges des bovidés semble être actif dans les états anémiques les plus variés comme origine.

Il n'est pas, comme l'hépapothérapie, uniquement le spécifique de l'anémie pernicieuse mais semble être d'une façon plus générale un facteur activant l'hématopoïèse dans tous les cas où elle est ralentie.

11° Il n'est, cependant, nullement une panacée et comme toutes les substances employées en thérapeutique son emploi peut rencontrer des échecs qui semblent être l'exception quand l'indication est bien posée et que la dose et la voie d'administration sont judicieusement choisies.

12° L'extrait globulaire, aussi bien par la bouche, que par la voie parentérale, est toujours parfaitement toléré.

12 *bis* Il est complètement déprotéiné et ne provoque jamais de sensibilisation comme cela se voit quelquefois avec les extraits hépatiques.

14° Il présente une innocuité parfaite aux doses les plus massives et son emploi n'est jamais contre-indiqué.

15° En résumé, il semble bien que nous soyons autorisé à conclure que le sang contient bien une « stimuline », qui peut activer le métabolisme de ce tissu, comme la logique le faisait prévoir.

Les nombreux travaux que nous avons cités en faisaient une quasi certitude.

Notre propre expérimentation et les essais que nous avons effectués en clinique le démontrent.

Le principe globulaire anti-anémique, tel que nous l'avons employé, devrait donc être une arme intéressante et utile dans la lutte contre les états anémiques et les déficiences organiques qu'on rencontre toujours si nombreux et variés.

Qu'il nous soit permis, pour terminer, de remercier ici tous ceux qui, tant au point de vue théorique, expérimental que clinique, par les excellents conseils qu'ils nous ont donnés, l'aide et la confiance qu'ils nous ont témoignés, nous ont permis de mener à bien notre très modeste tâche.

Vu :
Le Président,
M. HARVIER.

Vu :
Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
M. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (Charles). — Hépatothérapie de l'anémie pernicieuse. (*Rapp. Journ. Médic. Paris Internat.*, 1937. J.-B. Baillière, Ed., Paris).
- AUJALEU. — « Les principes antianémiques du foie et leurs applications thérapeutiques ». (*Rapp. Journ. Médic. Paris Internat.* 1937. J.-B. Baillière, Ed., Paris).
- BARRS (A.-C.). — « A case of Idiopathic Pernicious Anaemia, in which arsenical palsy had been induced, treated by Bone Marrow ». (*Brit. M. J. London* 1895 T. 358-360).
- BAUDOUIN (A.) et BENARD (Henri). — « Un nouvel instrument (microcolorimètre et néphélémètre) ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} Mai 1920 ; LXXXIII, p. 602.
- BELL (S.). — Thyroïd extract. Some results of its administration on the red and white corpuscles and hemoglobin in cases of anemia associated with Melancholia ». (*T.A.M.A.*, 1898. XXXI, p. 1230-1232).
- BINET (Léon) et STRUMZA (M. V.). — Recherches sur l'anémie provoquée. II. Essais de Thérapeutique expérimentale ». (*Journal de Physiologie et de Pathologie Expérimentale*, T. 35, N° 1, Mars 1937).
- BOCKSTAHLER (F. K.). — « Ueber die Anwendung ultra-violetter Bestrahlung des Blutes bei Anæmien ». Giessen, Thèse 1936).
- BUTCHER (T.-I.). — Warm Bullock's Blood for Anaemic females ». (*Med. Bull. Phila.* 1882/IV ; p. 275).
- CARNOT (P.) et Mlle DEFLANDRE. — « Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. » (*C. R. hebd. des S. de l'Acad. des Sciences*, 1906, CXLIII, p. 384 et 432).

- CASTLE (W.-B.). — « Achlorhydria and Pernicious Anemia » Royal Soc. of Med. II June 1929 ; in Brit. Med. J., 2 July 1929 ; p. 1120. « Observation on the Etiologie relationship of Achylia gastrica to Pernicious Anemia, I. The effect of the administration to patients with Pernicious Anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. » (*Amer. Journ. of the med. Sciences*, Déc. 1929, p. 748).
- CASTLE (W.-B.). — « Observation on the Etiologie relationship of Achylia gastrica to Pernicious Anemia. II. The effect of the administration to patients with Pernicious Anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. » *Amer. Journ. of the med. Sciences*, Déc. 1929, p. 764).
- CHALIER (J.). — « Valeur de l'opothérapie médullaire dans le traitement des anémies graves. » (*J. de Méd. de Paris* 1911 ; 2 s. XXIII, p. 645-647).
- CHARRIN et CHASSEVANT. — « Action de l'ingestion d'extraits de moëlle osseuse dans le traitement des anémies. » (*C. R. soc. Biol. Paris*, 1897. 10 S. IV. 799).
- CHEINISSE (L.). — « La nouvelle zomothérapie » (*Presse Médicale*. XXXII, N° 50, p. 541, 21 juin 1924).
- CHEVALLIER (Paul). — « L'ingestion d'extraits hépatiques dans la maladie de Biermer ». (*Le Sang*, 1938. T. XII, p. 226).
- CHEVALLIER (P.). — « Les Médications chimiques des Anémies. » (*Monde Médical* ; N° 829, Juin 1933).
- CHEVALLIER (P.), SEVAUX (A.). — « Quelques acquisitions nouvelles dans la thérapeutique nouvelle des anémies. La chlorophylle et le cuivre. » (*Monde Médical*, N° 845, 1^{er} Mai 1934).
- COHN (E.-J.), MINOT (G.-R.), ALLES (G.-A.) et SALTER (W.-T.) — « The Nature of the material in liver effective in Pernicious Anaemia. II. » (*J. Biol. Ch.*, LXXVII, Mai 1928, p. 325-358).
- DOAN (C.-A.), MOORE (C.-V.) et ROSS (T.-F.). — « Differential diagnosis and the therapeutic rationale of anemic states. » (*Ohio State M. J.* 33 : 975-979, sept. 1937).

- ELDEN (C.-A), WARREN M. SPERRY, ROBSCHT-ROBBINS (F.-S.), WHIPPLE (G.-H.). — « Blood regeneration in severe Anemia. XII Potent influence of inorganic ash of apricots, liver, kidney and pine apple. » (*J. Biol. Ch.* LXXIX, p. 563-576 ; Oct. 1928).
- « XIII. Influence of certain copper salts upon hemoglobin output ». (*Ibid*, p. 577-586).
- EMILE-WEIL (P.). — « Le traitement de l'anémie pernicieuse progressive par les méthodes de Whipple et Walinski ». (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 juillet 1927 ; p. 1169-1172).
- ENGEL (C.S.). — « Das Bluttrinken und die Modernen Blutpreparate. » *Allg. med. cent. Ztschr.* (Berl. 1899, XVIII, p. 307-309).
- FABER (Knud). — « The association of achylia and anaemia of different types in three members of the same family and the behaviour of the colour index in pernicious Anaemia. » (*Arch. of inter. Méd.*, Déc. 1924, p. 826-832).
- FIGURELLI (G.). — « La cura delle bibite del sangue nel mattatoio municipale di Roma del 1888 a tutto il 1894 ». (*Gazz. med. di Roma* 1895, XXI, 482-490).
- FONTES (G.) et THIVOLLE (L.). — « L'anémie de Eiermer, maladie par carence ». (*Acad. de Méd.*, 23 Déc. 1930).
- « Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies. Action du caséinate de fer ajouté au caséinate de cuivre ». (*Le Sang*, N° 5, 1933).
- « Action du tryptophane et de l'histidine seuls, associés au caséinate de fer et associés aux caséinates de cuivre et de fer. » (*Le Sang*, N° 5, 1933).
- FOERSTER (J.) und KISS (F.). — « Untersuchungen über die Wirkung des anemischen Blutes auf die Blutkörperchenbildung. » (*Bioch. Ztg*, 1925, 160. p. 442).
- FRASER (T.-R.). — « Bone Marrow in the treatment of pernicious Anaemia » (*Brit. M. J.*, London 1894. I. 1172-1174. Also Transl. Intern. Clin Rundschau, Wien 1894, VIII 1049-1052).
- GIPPERICH (L.). — « Ricerche sull'Emoterapia. VI. Quadro ematologico e autoemoterapia. » (*Giorn. Clin. Med.*, 1935, 16. p. 1156).

- GROS (J.). — « Wirkung des Eisengehates des Butmehles auf den Eisenumsatz der mit Blutmehl gefütterten Tiere. » (*Bioch. Ztschr.* Berl. 1913, LIII, p. 256-258).
- HARVIER (P.). — « Conclusions pratiques en thérapeutique. » (*Rapp. Journ. Médic. Paris Internat.* 1937 ; J. B. Baillièrè, Ed., Paris).
- HÉRICOURT (J.). — « La zomothérapie, ses origines, son bilan. » (1 vol. Paris, Jehlen 1927).
- HESS und SAXL. — « *Deutsches Archiv. für klinische Med.*, 1912, 108, p. 180).
- HOFMEISTER (F.). — « Ueber die Verwendung von Schlachtblut zur menschlichen Ernährung. » (*München Med. Wochenschr.* 1915, LXII, p. 1105-1146).
- HOLBOLL (S.-A.). — « Anemia in myxoedema patients (Therapy with thyroïd preparation). » (*Acta med. Scandinav.* 89 ; 526-536. 1936).
- HUBER (O.). — « *Deutsche Med. Wochenschrift.* » 1910. 25.
- ITAMI (S.). — « *Arch. für Experim. Pathologie.* » 1908, T. 60. — *Ibid*, T. 62, 1909-1910, p. 93 et 104.
- IVY et RICHTER. — Cités par Koskowski in « Les Régulations Hormonales en Biologie, en Clinique et en Thérapeutique : » (J.-B. Baillièrè et Fils; Ed., Paris 1937).
- JAEGER (C.-H.). — « Anaemia in tuberculous joint diseases and osteomalacia ; a study of fourteen cases treated with Bone Marrow and Bullock's Blood. » *N. Y. Med. Journ.*, 1897, LXVI, p. 145-148).
- JOSIAS et ROUX. — « Traitement de la tuberculose chez les enfants par le suc musculaire et la viande crue. » (*Revue de la Tuberculose*, Juillet et Octobre 1903).
- KEPINOV (L.). — « Ueber den Einfluss der Blutkörperchenlipöide auf die Blutbildung. » (*Biolog. Ztg.*, 1911, 30 p. 160).
- KIM et IVY. — Cités par Koskowski in « Les Régulations Hormonales en Biologie, en Clinique et en Thérapeutique ». (J.-B. Baillièrè et fils, Ed. Paris, 1937).

- KOSKOWSKI (W.). — « Quelques remarques sur les principes anti-anémiques (gastrique et hépatique). » *Les Régulations Hormonales en Biologie, en Clinique et en Thérapeutique.* (J.-B. Baillière et fils, Ed.; Paris, 1937).
- LEIBLINGER (H.). — « Entwurf einer alimentaren Haemotherapie, einer internen Anwendung des natürlich immunen Tierblutes gegen die Tuberkulose und andere Infektionskrankheiten ». (*Wien, med. Wchnschr.* 1897, XLVII, p. 1089-1091).
- MANN (J.-D.). — « Extract of Bone Marrow in the treatment of anaemia. » (*The Lancet*, London 1894, I. 599).
- « Bone Marrow in Anaemia. » (*Am. J. Insan. Chicago*, 1896-1897, LIII, 396-398).
- MINOT (G.-R.) and SAMPSON (J.-J.). — « *Boston Med. and Surg. Journ.* » 1923. (CLXXXIX, 629).
- MINOT (G.-R.), COHN (Ed.-Z.), MURPHY (W.-P.) and LAWSON (H.-A.). — « Treatment of pernicious Anemia with liver extract : effects upon the production of immature and mature red blood cells. » (*Ibid*, p. 599-622).
- MINOT (G.-R.), MURPHY (W.-P.) and STETSON (R.-P.). — « The response of the reticulocytes to livertherapy ; particularly in pernicious Anemia. » (*Amer. J. Med. Sc.*, May 1928, CLXXY, p. 581-598).
- MORAWITZ (P.) und ITAMI (S.). — « Recherches Cliniques sur la Régénération sanguine. Méthode de la Consommation d'oxygène. » (*Deutsche Archiv für klinische Med.*, 1910, T. 100, p. 191).
- MORNER (C.-T.). — « The revival of animal blood therapy ». (*Upsala Lakaref Forh* 1899-1900, n. F. V. 287-289).
- MOSCUCCI (A.). — « Sull'azione dell' estrato surrenale associato al ferro nelle anemie primitive e secondarie. » (*Gaz. Internaz. di med. Napoli*, 1913. XVI, 420-424).
- PADOVA-NOSOTTI (I.). — « Sull'azione ricostitutiva delle bevande di sangue e della trefusia del Dr. Emilio. » (*An. univ. med. e chir. Milano*, 1888, CCLXXXIII, 144-157).

PARENTI (G.) et BARBIERI (D.). — « Le traitement des anémies par l'extrait de moëlle des os ». (*Rassegna di clin. terapia e. sc. affini*, 1930. ann XXI. vol II, N° 49).

PAVESI (C.). — « Del sangue Bovino per uso terapeutico. » (*Indipendente Torino*, 1875, XXVI p. 176).

PEASE (Caroline S.). — « Bone Marrow in Anaemia. » (*State Hosp. Bull. Utica*, 1896. 1. 133-140).

RAISSONNIER (V.-I.). — « La zomothérapie dans la tuberculose pulmonaire chez les enfants. Procédé Richet-Héricourt. » (Thèse de Paris, 1902).

RICHEL (Ch.). — « Etude historique et bibliographique sur l'emploi de la viande crue dans le traitement de la Tuberculose. » (*Semaine Médicale*, 18 Juillet, 1900).

RICHEL (Ch.) et HÉRICOURT. — Traitement de la tuberculose expérimentale par la viande crue et le jus de viande ou zomothérapie. » (*C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.*, 9 Juin 1900, Paris).

— « Du traitement de l'infection tuberculeuse par le plasma musculaire ou zomothérapie. » (*C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 26 Février 1900).

— « L'alimentation exclusive par la viande crue dans le traitement de la tuberculose chez le chien. » (*Bull. Acad. de Méd.*, Paris, 28 Nov. 1899).

— « Trente-cinq observations de zomothérapie anti-tuberculeuse. » (*Revue de la Tuberculose*, Mai 1901).

RICHEL (Ch.). — « Le jus de viande crue, pur, sec et total dans le traitement de la tuberculose humaine et la reconstitution des muscles. » (*Acad. des Sc.*, Paris, 19 Mai 1924).

— « La nouvelle zomothérapie. » 1 vol., (Masson et Cie, Editeurs, 1924).

RICHTER, MEYER et GREENGARD. — Cités par Koskowski in : « Les Régulations Hormonales en Biologie, en Clinique et en Thérapeutique. » (J.-B. Baillière Fils, Ed., Paris, 1937).

RIMAUD. — « Du sang considéré comme remède et comme aliment. » (*Ann. Soc. de Méd. de Lyon*, 1854, 2 s. II 386-405).

RITZ (H.). — « *Folia haematologica*, 1909, VIII, p. 186).

ROBSCHUIT-ROBBINS (F.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — « Blood regeneration in severe Anaemia. II. Favorable influence of liver, heart, and skeletal muscle in diet. » (*Amer. J. of Physiol.*, 1924, LXXII, p. 408-418).

— « IV. Green vegetables feeding. » (*Ibid*, p. 431-35).

— VI. Influence of kidney, chicken and fish livers, and whole fish. » (*Ibid*, 1927, LXXIX, p. 271-279).

— « XI. Iron effect separate from organ effect in diet. » *Ibid*, 1927, LXXIX, p. 76-83).

— « XIV. A liver fraction potent in pernicious Anaemia fed alone and combined with whole liver, liver ash, and fresh bile. » (*J. exper. Med.*, Febr. 1929, XLIX, p. 215-229).

— « XVII. Influence of manganese, zinc, copper, aluminium, iodined phosphates. » (*Amer. J. of Physiol.*, 1930, XCII, p. 378-387).

— XIX. — Influence of spinach, cabbages, onions, and orange juice. » (*Ibid*, p. 400-407).

ROBERTSON (Oswald). — « *Journ. Experim. Med.*, 1917, T. 26, p. 221).

ROBINSON (J.-A.). — « Bone Marrow in the treatment of various forms of Anaemia. » (*Chicago, N. D.*)

ROSENSTEIN (W.). — « Das Bluttrinken und die Modernen Blutpräparate. » (*Deutsche Med. Wochschr. Leipzig et Berlin*, 1899 XXV, p. 265-269).

SAVY (Paul). — « *Traité de thérapeutique clinique*. » 1936.

SCHRETZENMAYER. — « *Traitement de l'Anémie par injection de moëlle osseuse*. » (*Klinische Wochenschrift*, 17 Juillet, 1937, p. 1010).

SEYDERHELM. — « Un produit à action anti-anémique, activé par les rayons ultra-violet, existant dans le sang. » (*Klinische Wochenschr.*, 2 Avril 1932).

- SHARPE (J.-C.) et BISGARD (J.-D.). — « Thyroïd gland, effect of thyroïd extract, liver extract and iron on anaemia of myxoedema ». (*J. Lab. et Chir. Med.* 23 : 358-360. Janv. 1938).
- STRUMZA (M. V.). — « De la Régénération Sanguine dans l'Anémie prolongée expérimentale. Pouvoir érythro-poïétique du Carotène. « Thèse de Paris, 1931).
- TEI (J.). — « Studies on the hematopoietic substances in Blood under various conditions. I. Studies of an effect of ultra-violet rays on hematopoiesis in the rabbit. » (*Journ. Med. Coll. Keiso*, 1937, 7, p. 235)
- « Studies on the hematopoietic substances in Blood under various conditions. II. The nature of hematopoietic substance in the serum of the rabbit under low atmospheric pressure. (*Journ. Med. Coll.*, Keijo).
- TREVISAN (A.). — « Delle cure del Sangue e difetti e della tuberculina in sussidio dei bevitori di sangue a scopo terapeutico. » (*Gior. D. R. Soc. Ed. Accad. Vet. Ital.* Torino. 1898. XLVII, 1182-1192).
- TSUKAHARA (K.). — « Influence of various organ constituents previously heated or exposed to X-rays on the Blood picture and hemopoietic organs. » (*Jap. Journ. Exper. Med.*, 1937, 15, p. 329).
- WATKINS (R.-L.). — « Red Bone Marrow in the treatment of Anaemia. » (*Am. Med. et Surg. Bull. N. Y.* 1896, IX, 314).
- WEBER. — (*Arch. klin. Med.* 1909, p. 37).
- WEINBERG (M.) et ALESA (J.). — « Du mécanisme de l'activation du foie dans le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple. » *C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1928, XCIX, p. 567-569).
- WELLER (G.). — « Etude expérimentale sur le traitement de l'anémie. Activation de la régénération sanguine par des substances spécifiques extraites du sang. » (*C. R. de la Soc. fr. d'Hématologie, Séance du 5 Nov. 1937, Le Sang*, T. XII, N° 2, 1938, p. 220-225).
- WHIPPLE (G.-H.) et ROBSCHT-ROBBINS (F.-S.). — « Blood Regeneration in Severe Anemia. » (*Amer. J. of Phys.* 1^{er} Mai 1924, LXXII, p. 335-407).

WHIPPLE (G.-H.) et ROBSCHT-ROBBINS (F.-S.). — « III. Iron Reaction Favorable. Arsenic and Germanium Bioxyde almost inert. » *Ibid*, 1926-1927, LXXIX, p. 260-270).

— « V. Influence of striated and smooth muscle feeding » (*Ibid*, 1926-27, LXXIX, p. 260-270).

— « VII. Influence of dairy products on haemoglobin production. » (*Ibid*, p. 280-288).

— « VIII. Influence of Bone Marrow spleen, brains and pancreas feedings. The question of organic iron in the diet. » (*Ibid* p. 391-399).

— « IX. Influence of Fresh and dried fruits. » (*Ibid*, p. 400-410).

— « X. Assimilation and conservation of bile pigment, blood haemoglobin. » (*Ibid* LXXXIII, p. 60-75).

— « XIV. Simple experimental anemia and liver Extracts. » (Proc. Soc. Exper. Biol. A. Med., 1927, XXIV, p. 860-864).

— « XVI. Optimum Iron therapy and salt effect. » (Amer. J. Physiol., 1930, XCII, p. 362-377).

— « XVIII. Influence of liver and Blood sausage, veal, eggs, chicken, and gelatin. » *Ibid*, p. 388-399).

ZAEPFEL (Henri). — « Mise au point d'une médication hémo-poïétique nouvelle (les Extraits globulaires irradiés associés au Caséinate de fer et au Caseinate de cuivre). (Thèse de Paris, 1935).

ZAITCHEK (A.). — « Ueber das Blutmehl. » (Baitr. z. Futtermittel und Stoffwechsel) (Physiolog. Ztschr. Berlin, 1908, 3 hft. 128-136).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
-------------------------------	---

PREMIERE PARTIE

Les Divers Traitements Biologiques des Etats Anémiques

I. — Le Traitement des anémies par le sang total	11
II. — Le Traitement des anémies par l'hémoglobine	12
III. — La Médication par les sérums hématopoïétiques	13
IV. — La Zomothérapie en tant que médication biologique antianémique	14
V. — Traitement des anémies par la moelle osseuse	15
VI. — Substances qui se sont montrées hématogènes dans certains cas particuliers .. .	16
VII. — Action hématopoïétique de certains acides aminés	19
VIII. — L'Hépatothérapie des anémies	21
IX. — Traitement des anémies par la muqueuse gastrique	23
X. — Travaux qui nous ont orienté sur la voie que nous avons suivie	25

DEUXIEME PARTIE

Expérimentation

I. — Expériences sur les lapins	37
II. — Expériences sur le rat	43
III. — Expériences sur les chiens	47

TROISIEME PARTIE

Clinique

I. — Observations	51
Obs. N° 1. — Mal. de Biermer	51
Obs. N° 2. — Mal. de Biermer (rechute)	57
Obs. N° 3. — Mal. de Biermer (rechute)	62
Obs. N° 4. — Mal de Biermer (rechute)	63
Obs. N° 5. — Anémie d'origine splénique avec Méloëna	67
Obs. N° 6. — Anémie par hémorragie chronique	71
Obs. N° 7. — Anémie par diverticule du duodé- num	74
Obs. N° 8. — Ulcus gastrique à forme anémique	79
Obs. N° 9. — Métorrhagie	81
Obs. N° 10. — Infection puerpérale suivie d'ané- mie	81
Obs. N° 11. — Infection puerpérale suivie d'ané- mie	82
Obs. N° 12. — Anémie post-infectieuse	84
Obs. N° 13. — Pleurésie ayant provoqué un état anémique	86
Obs. N° 14. — Anémie après brûlures	87
Obs. N° 15. — Cancer à forme anémique	88
Obs. N° 16. — Anémie infantile	90
Obs. N° 17. — Anémie infantile	92
Obs. N° 18. — Anémie infantile	93
Obs. N° 19. — Anémie infantile post infectieuse	94
II. — Discussion des observations	98
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	109